

R. Krapp.

1963

Aus der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Leicher

ANTIBIOTICA-BEHANDLUNG UND VERLAUFSÄNDERUNG
EINIGER TYPISCHER OHRENERKRANKUNGEN

(Unter besonderer Berücksichtigung der Vor- und Nachteile
einer kombinierten Antibioticatherapie)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

ROSEMARIE KRAPP, geb. Schreier

aus Daun/Eifel



1963

Dekan: Professor Dr. Bredt
Referent: Professor Dr. Biesalski
Korreferent: Professor Dr. Leicher
Tag der mündl. Prüfung: 28.1.1963

GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

PATRI MORTUO

DISPOSITION

Seite

A. Hospitalinfektionen und Antibioticatherapie	1
B. Antibiotica-Behandlung und Verlaufsänderung einiger typischer Ohrenerkrankungen (unter besonderer Berücksichtigung der Vor- und Nachteile einer kombinierten Antibioticatherapie)	16
1. Die akute, eitrige Mittelohrentzündung	16
2. Pathomorphose der Otitis media unter antibiotischem Einfluß	18
3. Die unkomplizierte Säuglingsotitis	19
4. Die schleichende Mastoidinfektion	21
5. Mastoiditis	22
6. Pathomorphose der Mastoiditis unter antibiotischem Einfluß	24
7. Ototogene Meningitis	24
8. Pathomorphose der otogenen Meningitis unter antibiotischem Einfluß	25
9. Ototogene Sinusthrombose	27
10. Pathomorphose der otogenen Sinusthrombose unter antibiotischem Einfluß	28
11. Der otogene Hirnabszeß	29
12. Pathomorphose des otogenen Hirnabszesses unter antibiotischem Einfluß	30
13. Die akute Oberkieferosteomyelitis im Säuglings- und Kleinkindesalter	31
14. Pathomorphose der Oberkieferosteomyelitis unter antibiotischem Einfluß	32
15. Krankheitsfälle otogener Komplikationen aus der Mainzer Hals-, Nasen- und Ohrenklinik	33
C. Bibliographie	46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554405_0087

A. HOSPITALINFEKTIONEN UND ANTIBIOTICATHERAPIE

Zu den Hospitalinfektionen rechnen jene Erkrankungen, die in einer Klinik erworben werden und deren Erreger epidemisch oder endemisch auftretende Keime sind.

Wundeiterungen, Gasbrand- und Sepsisepidemien, die vor Entdeckung der Bakterien das Bild der Hospitalinfektionen prägten, sind heute sehr selten geworden.

Stattdessen treten vermehrt Staphylokokkenepi- und endemien auf, die von vielen Autoren in ursächlichen Zusammenhang mit der antibiotischen Therapie gebracht werden. Das Schlagwort "Antibioticahospitalismus" entstand, ein Begriff, der als solcher falsch ist; denn nicht die Antibiotica treten in Epi- und Endemien auf, sondern ihnen wird lediglich zugeschrieben, daß es zu Staphylokokkeninfektionen innerhalb vieler Kliniken kommen konnte. Marget (102) schlägt daher vor, den schlichteren und klareren Begriff "Anstaltsinfektionen" zu wählen.

Es gilt nun zu klären, welcher Zusammenhang zwischen den heutigen Staphylokokkenepidemien und der antibiotischen Therapie besteht.

Einige Autoren, z.B. Marget (102), sind der Ansicht, daß keine Beziehung zwischen antibiotischer Therapie und antibioticaresistenten Staphylokokken bestehe. Die Antibioticatherapie dürfe nicht als "epidemiologischer Faktor im schlechten Sinne" angesehen werden, sondern die heute in Krankenhäusern auftretenden Staphylokokkeninfektionen seien hygienischen Mängeln zuzuschreiben.

Die Mehrzahl der modernen Autoren ist dagegen der Auffassung, daß eine schlecht indizierte und mangelhaft dosierte Antibioticatherapie manchen Keimen, besonders den Staphylokokken, eine Resistenzentwicklung gegen diese Medikamente ermögliche. Therapieresistente Erreger sollen zur epidemischen Verbreitung wesentlich eher fähig sein als therapieempfindliche, und die Resistenzentwicklung sei als epidemiologischer Faktor von weitaus größerer Bedeutung als hygienische Mängel (1).

Nach Ansicht dieser Autoren entstehen die heutigen Hospitalinfektionen durch Ineinandergreifen folgender Faktoren:

1. dem Auftreten pathogener, gegen Penicillin und andere Antibiotica resistenter Keime;
2. der Vernachlässigung der Regeln von Aseptik und Antiseptik und der

dadurch möglichen Verbreitung resistenter Erreger;

3. der Verdrängung der physiologischen Keimflora durch antibioticaresistente Bakterienpopulationen;
4. der Empfänglichkeit geschwächter Patienten den resistenten Keimen gegenüber.

ad 1

Die resistenten Erreger, hauptsächlich also die Staphylokokken, werden in zwei Gruppen unterteilt:

- a) in eine Gruppe mit primärer Resistenz.

Nach Berger (9) synthetisieren diese Keime Penicillinase, ein Ferment, das die Wirkung des Penicillins blockiert. Rountree (103) stellt die Vermutung auf, daß alle Staphylokokken potentielle Penicillinasebildner sind.

- b) in eine Gruppe mit erworbener Resistenz. Nach Heilmeyer (39) liegt der erworbenen Resistenz eine spontane Mutation zugrunde, die innerhalb sensibler Stämme erfolgt. Aus diesem Grunde sammeln sich in jeder empfindlichen Keimpopulation resistente Mutanten in geringer Zahl an (10^{-6} - 10^{-11}).

Werden nun durch ein Antibioticum die empfindlichen Erreger abgetötet, so kommt es zur Auslese resistenter Varianten. Diese stehen nicht mehr in Interferenz mit der empfindlichen Flora und vermehren sich daher stark. Es entsteht eine neue Bakterienpopulation, die in ihrer Gesamtheit die Eigenschaft "Resistenz" angenommen hat.

Viele Autoren sind der Ansicht, daß mit zunehmendem Ausmaß der antibiotischen Therapie auch Zahl und Verbreitung der Keime mit erworbener Resistenz zunehme. Marget (102) kann dagegen feststellen, daß die pyogenen, epidemischen Staphylokokken vom Lysotyp 80/81 nur sehr schwer Fuß fassen, auch wenn sie penicillinresistent sind.

ad 2

Chemischen und physikalischen Einflüssen gegenüber erweisen sich resistente Staphylokokken als sehr widerstandsfähig. Deswegen sind sie schon bei geringen hygienischen Vernachlässigungen überall in der Klinik nachzuweisen und nur schwer wieder zu entfernen. Sie werden in der Luft der Operationssäle, der Kranken- und Verbandszimmer angetroffen, sie besiedeln Decken, Matratzen und alle Gegenstände der Kranken. Die Vermehrung der unempfindlichen Erreger erfolgt zum großen Teil in gesunden Personen, denen sie kei-

nen Schaden zufügen. Dabei ist der Nasen-Rachen-Raum des Pflegepersonals bevorzugter Ansiedlungsort. Von dort aus erfolgt die Übertragung auf empfängliche Patienten und die Entfaltung der pathogenen Wirkung. Während der Pflege gelangen die Keime erneut in Kontakt mit dem Klinikpersonal. So entsteht ein *circulus vitiosus*, der in der anglo-amerikanischen Literatur "cross-infection" genannt wird.

Nach Kikuth (1) ist heute der Nasen-Rachen-Raum von 70 - 100% der Krankenhausangestellten mit pathogenen, resistenten Mikroorganismen besiedelt, 60 - 90% der Pflegepersonen sind Hautkeimträger.

1949 berichtet Berger (9) von 19,4% resistenten Staphylokokken; 1946 lag die Zahl noch bei 0,5%. Silcoux (7) spricht 1955 von 60% resistenten Staphylokokken; 1942 waren es nur 12%.

Nach Zange (8) sind 1955/56 in den USA über 80% aller Keime penicillin-resistent, in der Bundesrepublik Deutschland 20%, in der sowjetischen Besatzungszone 8%.

Fischer (40) gibt in einer 1959 veröffentlichten Arbeit die Zahl der penicillinresistenten Staphylokokken mit

57% in Universitätskliniken

52% in Kreiskrankenhäusern

47% in Privatkliniken und

25% in der Außenpraxis

an. Innerhalb der Universitätskliniken sind Hospitalinfektionen in der chirurgischen Poliklinik mit 73% am stärksten ausgeprägt.

1961 berichten Wallmark und Finland (10), daß die von Klinikpatienten isolierten Staphylokokkenstämme zu

86% gegen Penicillin,

50% gegen Streptomycin,

51% gegen Tetracycline,

13% gegen Chloramphenicol,

34% gegen Erythromycin und zu

11% gegen Novobiocin

resistent sind.

Bei 142 Stämmen *Staphylococcus aureus* konnten Hegemann, Beck und Wagner (101) zeigen, daß

79% resistent gegen Penicillin,

75% resistent gegen Streptomycin,

45% resistent gegen Terramycin,

38% resistent gegen Chloramphenicol,

29% resistent gegen Erythromycon,
26% resistent gegen Oleandomycin und
0% resistent gegen Nebacetin

waren.

Diese Arbeiten legen deutlich Zeugnis davon ab, wie sehr die Antibiotica-resistenz von Jahr zu Jahr zugenommen hat.

ad 3

Die resistenten Erreger verursachen neben primären auch sekundäre Erkrankungen, da Antibiotica außer den sensiblen pathogenen Keimen ebenso die physiologische Flora abtöten, mit der der Organismus in Symbiose lebt. Dadurch entfallen einmal wichtige Produkte der Symbionten, wie z.B. die von den Colistämmen des Darmes synthetisierten B-Vitamine, so daß Hypo- oder Avitaminosen entstehen; zum anderen aber wird der Abwehrmechanismus, der wesentlich von der Organbesiedlung abhängt, stark geschädigt. Auf diese Weise geschwächte Organe können die Proliferation pathogener resistenter Keime nicht mehr mit der eigenen Abwehrkraft hemmen. Die Folge sind schwere Erkrankungen, Enteritiden mit oft tödlichem Ausgang, Soorinfektionen oder Pilzpneumonien.

ad 4

Stoffwechselstörungen wie Diabetes, schlecht durchblutete Haut und Schleimhaut begünstigen bei kranken und unterernährten Menschen das Ansiedeln von Staphylokokken. Ferner sind Patienten mit chronischen Bronchitiden, Verletzungen und Verbrennungen prädestiniert. Kikuth (1) vermutet weiterhin, daß Patienten, die sehr frühzeitig mit Antibiotica behandelt wurden, für folgende Infektionen besonders anfällig sind, weil sich bei ihnen durch Wegfall des antigenen Reizes der Staphylokokken keine tragbare Immunität entwickeln konnte. Auch Operationen, die sich über einen langen Zeitraum ausdehnen, wie z.B. thorakale Eingriffe, können unter Umständen prädisponierend wirken.

Die Infektionen mit antibioticaresistenten Keimen beschränken sich nicht auf die Klinik: vom Krankenhaus aus haben sie sich auf die Allgemeinpraxis ausgedehnt. Diese Tatsache ist insofern besonders schwerwiegend, als in der Praxis weitgehend eine exakte Chemotherapie mit Keim- und Sensibilitätsprüfung nicht durchzuführen ist. Häufig aber wird in der Praxis der Gefahr der resistenten Erreger nicht genügend Beachtung geschenkt. Ein Beweis dafür ist die unterdosierte Antibioticastaß- und -lutschtherapie, die weitgehend statt adäquater Dosen verordnet wird. Ausreichende Dosierung bedeutet je-

doch keine Mehrbelastung und kann daher auch in der arbeitsreichsten Praxis erfolgen. Der Verbreitung resistenter Keime aber würde dadurch ein erhebliches Hindernis entgegengestellt werden.

Antibiotica-Kombinationstherapie

Die große Bedeutung der antibiotischen Therapie erfordert die Überlegung, ob es gelingen wird, mit einer Kombination verschiedener Antibiotica die Resistenzentwicklung der Keime zu verhindern bzw. zu umgehen. In dieser Hinsicht sind vielfache Versuche und zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten angegeben worden. Der Kombination verschiedener Antibiotica liegt jedoch die Problematik des Synergismus und Antagonismus zugrunde, die den ganzen Komplex der kombinierten Antibioticatherapie schwer durchschaubar werden läßt.

Da es sich aber im Rahmen des hier gestellten Themas um eine äußerst wichtige Fragestellung handelt, soll im folgenden näher auf die Vor- und Nachteile einer kombinierten Antibioticatherapie eingegangen werden.

Mit einer kombinierten antibiotischen Therapie soll klinisch folgender Effekt erzielt werden:

1. das Auftreten resistenter Keime verhindert oder zumindest verzögert werden;
2. eine Wirkung erzielt werden, die günstiger ist als die mit der Maximaldosis eines Einzelmittels erzielte;
3. Nebenerscheinungen einer Komponente ausgeschaltet werden, weil für die Kombination eine kleinere Dosis ausreicht;
4. durch das verbreiterte Spektrum auch Mischinfektionen erfaßt werden, die von einem Einzelmittel nicht beherrscht werden können;
5. das Überhandnehmen von Pilzen und nur bedingt pathogenen Erregern unterdrückt werden;
6. in jenen Fällen die Krisis überbrückt werden, in denen aus vitalen Gründen die Ergebnisse der Keim- und Sensibilitätsprüfung nicht abgewartet werden können. (Nach Knothe und Witt (2))

Jawetz und Mitarbeiter (3-6) haben fundamentale Arbeiten über die Wirkungsweise kombiniert verabreichter Antibiotica veröffentlicht.

So ist die Wirkung eines Antibioticums mit einem zweiten entweder

1. erhöht, und zwar
 - a) im Sinne einer Addition und
 - b) im Sinne eines Synergismus.

Eine additive Wirkung ist dann erreicht, wenn der Effekt der Antibiotikakombination so groß ist wie die Summe der Effekte der Komponenten.

Synergismus liegt dann vor, wenn der Grad der mit einer Kombination erzielten Wirkung beträchtlich über dem mathematisch festsetzbaren, additiven Effekt liegt; oder

2. vermindert;
man spricht von Antagonismus.

Antagonismus bedeutet eine deutlich verminderte Wirkung der Kombination, die so stark ist, daß sie unter dem Effekt liegt, der mit gleicher Dosis einer Einzelkomponente erzielt wird; oder

3. weder erhöht noch vermindert, also indifferent.

Klinisch sind nur solche Kombinationen von Interesse, die eine erhöhte Aktivität entfalten. Unter diesen Mitteln sucht man nach solchen, die synergistisch wirken. Selbst additive Effekte sind nicht erwünscht, weil sie auch mit erhöhten Dosen eines Einzelmittels erreicht werden können.

Es erhebt sich nun die Frage, wodurch die verschiedenartigen Reaktionen der Antibiotikakombinationen bedingt sind.

Jawetz und Gunnison (6) vermuten, daß dem Antibioticasynergismus ein wechselseitiges Phänomen zugrunde liege. Zwei Kräfte, die gleichzeitig zur Entfaltung kommen, vermögen durch die Gleichzeitigkeit ihre eigenen Potenzen zu übersteigen.

Bezüglich des Antibioticaantagonismus sind sie der Ansicht, daß ein einseitiges Geschehen vorliege. Das störende Präparat sei in der Lage, die zur optimalen Entfaltung des wirksamen Präparates notwendigen Stoffwechselprozesse ungünstig zu beeinflussen. So seien beispielsweise Chloramphenicol, Aureomycin oder Terramycin fähig, die Wirkung von Penicillin oder Streptomycin zu hemmen. Penicillin oder Streptomycin dagegen vermöchten keinen störenden Einfluß auf den Effekt der Breitspektrumantibiotica auszuüben.

Es bleibt die Frage zu klären, warum dem Synergismus ein wechselseitiges und dem Antagonismus ein einseitiges Phänomen zugrunde liegt; die Frage richtet sich auf die Natur der Kräfte, die die verschiedenartigen Reaktionen verursacht.

Diesen Kräften liegen nicht verschiedenartige, ineinandergreifende chemische oder physikalische Reaktionen zugrunde, die selbständig ablaufen. Vielmehr entscheidet das Verhalten der Erreger auf die zur Wirkung kommenden antibiotischen Kräfte den Endeffekt.

Beim Synergismus ist jede Komponente in der Lage, die Stoffwechselverhältnisse, die die andere Komponente zur Entfaltung braucht, so zu gestalten, daß der Erreger verstärkt anspricht.

Im Falle des Antagonismus hemmt eine Komponente die Stoffwechselverhältnisse so, daß die Ansprechbarkeit des Erregers geringer wird als nach Gabe eines einzigen Antibioticums.

Synergismus und Antagonismus sind also biologische Vorgänge. Daher können auch keine Verallgemeinerungen getroffen werden, weder über die Reaktion einer bestimmten Antibiotica-Kombination noch einer Kombination gegenüber einer Keimart.

Die zahlreichen Veröffentlichungen, die über Effekte von Antibiotica-Kombinationen vorliegen, sind empirisch fundiert. Die ersten Arbeiten stammen von Jawetz und Gunnison (3-6), später wurden sie von Elliott und Hall (11) erweitert.

Die Autoren teilen die bekannten Antibiotica in zwei Gruppen:

1. die Penicillin-, Streptomycin-, Bacitracin-, Neomycin- und Vancomycin-Gruppe; die Pharmaka dieser Gruppe haben vorwiegend bakteriziden Charakter;
2. die Aureomycin-, Chloramphenicol-, Tetracyclin-, Erythromycin-, Novobiocin- und Cycloserin-Gruppe; diese Antibiotica erzielen überwiegend bakteriostatische Effekte.

Kombinationen innerhalb der ersten Gruppe wirken häufig synergistisch, bisweilen indifferent, niemals antagonistisch.

Die gleichzeitige Verabreichung zweier Antibiotica aus der Tetracyclin-Gruppe, also bakteriostatisch wirkender Mittel, erscheint unlogisch; denn wenn der Arzt die therapeutische Wirkung verstärken möchte, so nimmt er zweckmäßiger eine bakterizide Komponente zur Kombination. Ausnahmen bilden jene Fälle, in denen pharmakologische Erwägungen, wie geringere Toxizität oder schlechtere Resorption, eine Rolle spielen.

Kombinationen innerhalb der beiden Gruppen haben sehr unterschiedliche Ergebnisse:

Spricht ein Erreger auf ein Antibioticum der Penicillingruppe an, so reduziert ein gleichzeitig verabreichtes Mittel der Tetracyclinreihe häufig den Erfolg.

Diese Wirkung scheint jedoch einseitig zu sein; denn wenn ein Erreger sich der bakteriziden Gruppe gegenüber resistent verhält, so kann mit einem zugegebenen bakteriostatischen Antibioticum oft ein Synergismus erreicht werden. Jedenfalls wurde ein Antagonismus niemals bemerkt.

Diesen Aussagen liegt folgende in vitro-Versuchsreihe zugrunde (3):

1. Penicillinempfindliche Streptokokken wurden mit der Kombination Penicillin-Chloramphenicol in Berührung gebracht. Der Effekt war antagonistisch.
2. Penicillinresistente Proteusbakterien reagierten auf die gleiche Kombination synergistisch.
3. Bei bacitracinempfindlichen Streptokokken erzielten Bacitracin und Terramycin kombiniert einen Antagonismus.
4. Die gleiche Kombination erreichte bei bacitracinresistenten Staphylokokken eine synergistische Wirkung.
5. Mit Streptomycin-Terramycin war der Effekt bei streptomycinempfindlichen Klebsiella-Keimen antagonistisch.
6. Streptomycinresistente Staphylokokken gegenüber entfaltete die Kombination einen Synergismus.

Gegen diese Untersuchungsreihe könnte eingewandt werden, daß die vergleichenden Untersuchungen nicht an resistenten und sensiblen Varianten einer Keimart durchgeführt wurden.

Diesem Einwand kann entgegengehalten werden, daß das biologische Verhalten zweier Varianten der gleichen Art genauso unterschiedlich sein kann wie das Verhalten einer Keimart gegenüber einer anderen (1) und (102).

Ungeklärt ist noch, welcher Zusammenhang zwischen Wirkungsgrad einer Antibiotikakombination und der Dosierung besteht.

Jawetz und Mitarbeiter (4) konnten bei Bacitracin-Terramycin-Kombinationen beobachten, daß dann ein Synergismus eintrat, wenn beide Präparate in "bakteriostatischen" Konzentrationen zur Anwendung kamen, d.h. wenn sie nicht in Minimal- oder Maximaldosen zur Anwendung kamen, sondern in mittleren Dosen.

Auch bei Experimenten mit Penicillin-Streptomycin mußte zumindest Peni-

cillin fähig sei, ein Keimwachstum allein zu hemmen, wenn von der Kombination ein synergistischer Effekt erwartet werden durfte. Hieraus darf jedoch nicht gefolgert werden, daß eine wirksame Streptomycinmenge mit einer unwirksamen Penicillinmenge ebenfalls einen Synergismus erzielt hätte. Solange allerdings Penicillin fähig war, das Wachstum zu hemmen, spielte es keine Rolle, ob Streptomycin eventuell in wirksameren Dosen vorlag. Obwohl die Wirkung beim Synergismus eine wechselseitige ist, variieren die einzelnen quantitativen Bedingungen mit jedem einzelnen Präparat und Erreger.

Hat eine bestimmte Kombination gegen einen bestimmten Erreger einen synergistischen Effekt erzielt, so ist dieser innerhalb eines großen Konzentrationsbereiches wahrzunehmen. Es ist kein Fall beschrieben worden, in dem Synergismus durch Änderung der Konzentration in Antagonismus überging.

Ein Antagonismus kann durch Änderung der relativen Konzentrationen überwunden werden. Zeigen z.B. penicillinempfindliche Streptokokken auf Verabreichung von Penicillin-Chloramphenicol einen antagonistischen Effekt, so wird dieser um so geringer, je kleiner die Chloramphenicolmenge wird. Die Ursache dieser Reaktion ist die, daß dem Antagonismus eine einseitige Wirkung zugrunde liegt. Chloramphenicol hemmt die zur optimalen Entfaltung des Penicillins notwendigen Stoffwechselprozesse. Je geringer die Chloramphenicolmenge wird, desto geringer wird auch ihre Hemmfähigkeit.

Als nächstes gilt zu klären, ob ein Austausch zwischen zwei Kombinationspaaren möglich ist, die beide gegen einen Bakterienstamm synergistisch wirken. Kann von der Kombination A + C ein Synergismus erwartet werden, wenn die Kombinationen A + B und B + C einen synergistischen Effekt erreichen?

Die Frage kann nicht einheitlich beantwortet werden. Einerseits kann ein Austausch innerhalb gewisser Gruppen erfolgen; andererseits gibt es auch Fälle, in denen dies augenscheinlich nicht möglich ist. So konnte sowohl durch Penicillin-Streptomycin als auch durch Streptomycin-Terramycin ein Synergismus bei Mikrokokken beobachtet werden, Penicillin-Terramycin dagegen bewirkten einen Antagonismus (3).

Experimentelle Ergebnisse mit verschiedenen Antibiotica-Kombinationen

1. Kombinationen innerhalb der Penicillingruppe

Nach Jawetz und Gunnison (3-6) wirken Kombinationen innerhalb dieser Gruppe häufig synergistisch, bisweilen indifferent, niemals antagonistisch.

In Deutschland haben Penicillin-Streptomycin-Kombinationen weite Anwendung gefunden. Ursache dafür ist die Tatsache, daß mit der Kombination nicht nur die Gram-positiven, sondern auch die Gram-negativen Keime durch die Streptomycinkomponente erfaßt werden.

So sah Anna Nichols (13) eine synergistisch-bakterizide Wirkung gegen Staphylokokken, wenn 16% der minimalen Letaldosis des Penicillins mit 25% der minimalen Hemmdosis des Streptomycins kombiniert wurden. Robbins (12) erzielte eine komplette Wachstumshehmung von Enterokokken in vitro mit einer Kombination, in der jede Komponente 50% Hemmungsaktivität besaß.

Klinisch konnten 3 von 5 Patienten, die an einer hartnäckigen Enterokokkenbakteriaemie litten, in 4-8 Wochen mit mäßigen Dosen der Kombination geheilt werden.

Auch Jawetz und Gunnison (5) konstatierten die potenzierende Wirkung der Kombination durch folgende Versuchsreihe: Mäuse mit subkutaner Streptokokkeninfektion erhielten 9 µg Penicillin/die: 15% der Tiere blieben am Leben. Einer anderen Gruppe injizierten die Untersucher 500 µg Streptomycin/die: 10% überlebten. Die Mäuse aber, die mit 500 µg Streptomycin + 9 µg Penicillin behandelt wurden, überstanden den Infekt zu 75%.

R. Martin, Chabbert, Sureau und L. Martin (42) bemerkten gleichfalls manifesten Synergismus bei kombiniert angewandtem Penicillin und Streptomycin. In ihren Versuchen wurden α -haemolysierende Streptokokken von Penicillin allein zu 38%, von Streptomycin allein zu 10% abgetötet; die Kombination aber erfaßte 84% der pathogenen Erreger. Streptokokken der D-Gruppe hinderte Penicillin allein zu 25% am Wachstum, Streptomycin allein zu 5%; die Kombination beider hemmte 54%.

Kolmer und Rule (44) schreiben der Kombination besonders bei Mischinfektionen eine große klinische Bedeutung zu. Sie prüften den Effekt in folgendem Tierversuch: Mäusen wurde subcutan eine virulente Kultur von B. anthracis injiziert. Die Keime zeigten sich in vitro als hochempfindlich gegen Penicillin, gering gegen Streptomycin. Von den Mäusen, die nur Penicillin erhielten, überlebten 70%, von denen, die nur Streptomycin bekamen,

10%. Die Tiere aber, die Penicillin + Streptomycin in gleichen Einzelkonzentrationen erhielten, überstanden den Infekt zu 90%.

Weitere Untersuchungen stellen Elliott und Hall (11) an. Als Objekte dienten ihnen Hospitalstämme des *Staphylococcus aureus*. Die gegen Penicillin resistenten Erreger zeigten keinen Synergismus auf die Gabe von Penicillin plus Streptomycin hin.

Auch Lacey (36) bezweifelte den Effekt der beiden kombinierten Antibiotica bei subakuter *Streptococcus-*viridans**-Endokarditis. Die gleichzeitige Gabe von 6 Mill.E Penicillin/die + 2 g Streptomycin/die zeitigte keine besseren Erfolge in 10-18 Tagen als reine Penicillintherapie in 28 Tagen. Die zeitliche Differenz wurde aber dadurch aufgewogen, daß bei der Therapie mit Penicillin allein sowohl die Ototoxizität als auch die höheren Kosten entfielen.

Knothe und Witt (2) bestritten den Effekt der handelsüblichen Kombinationen. Die Wirkung von Penicillin-Streptomycin sahen sie dann garantiert, wenn beide Komponenten während einer ausreichend langen Zeitdauer in genügend hoher Konzentration am Infektionsort verweilten. In den Fertigpräparaten sei jedoch Streptomycin meist nur in Konzentrationen von 1/2 g enthalten. Die Autoren bezweifeln daher, daß diese Konzentrationen Einfluß auf das Wachstum der Gram-negativen Keime haben können. Was die Harnwegsinfektionen betrifft, so hielten die Verfasser die Penicillinkomponente für überflüssig; denn Streptomycin wurde weitgehend über die Nieren ausgeschieden und sammelte sich daher in den Harnwegen in so hohen Konzentrationen an, daß der Penicillinkomponente gar keine Bedeutung mehr zukam. Erzielte die Kombination einen Erfolg, so war er lediglich dem Streptomycinanteil zuzuschreiben. Auch bei mischinfizierten Pneumonien, Lungenabszessen und Bronchiektasen bezweifelten die Autoren die Wirkung der beiden kombinierten Antibiotica; denn sie hielten es für wahrscheinlich, daß sich innerhalb der Vielzahl der Keime auch penicillin- und streptomycinresistente Erreger befanden. Aus diesem Grunde bevorzugten sie bei Mischinfektionen Breitspektrum-Antibiotica.

Auch Dowling (32) riet bei mischinfizierter Peritonitis von den hergebrachten Penicillin-Streptomycin-Kombinationen ab und bevorzugte Tetracycline.

Aus diesen letztgenannten Erwägungen geht hervor, daß sich das klinische Interesse auf andere Kombinationen verschoben hat. Als solche kommen Verbindungen von Penicillin und einem Antibioticum der bakteriostatischen Reihe in Betracht und ferner Kombinationen zweier bakteriostatisch wirkender Antibiotica.

2. Kombinationen von Penicillin und einer bakteriostatisch wirkenden Komponente

Nach Jawetz und Gunnison (3-6) sind von diesen Kombinationen sehr unterschiedliche Ergebnisse zu erwarten. Verhält sich ein Bakterium voll empfindlich gegen die Penicillinkomponente, so reduziert ein gleichzeitig verabreichtes Antibioticum der bakteriostatischen Reihe häufig den Penicillinerfolg. Erweist sich dagegen ein Keim als resistent gegen die bakterizide Komponente, so ist durch Zugabe eines bakteriostatisch wirkenden Mittels oft ein Synergismus zu erreichen.

So erzielten Reid, Jones und Bryce (16) positive Ergebnisse mit den untersuchten Antibiotica-Kombinationen. Penicillin + Chloramphenicol vermochten gegen *Proteus* SP in 70% einen synergistischen oder additiven Effekt zu erreichen. Aureomycin + Streptomycin wirkten gegen *E. coli* in 89% und gegen *A. aerogenes* in 87% synergistisch oder additiv.

Stern und Elek (44) sahen sehr gute Erfolge mit Streptomycin-Tetracyclin- und Streptomycin-Chloramphenicol-Kombinationen bei Harnwegsinfektionen. Die Kombinationen waren fähig, resistente Mikroorganismen zu unterdrücken und eine bakterizide Wirkung auf die empfindlichen Keime auszuüben. Streitfeld (45) beobachtete einen Synergismus von Penicillin und hohen Dosen Tetracyclin bei *Staphylococcus aureus*.

Diesen positiven Stimmen stehen eine Anzahl negativer Beobachtungen entgegen. So stellten Gunnison, Coleman und Jawetz (17) einen Antagonismus fest, wenn schnell bakterizid wirkendem Penicillin Aureomycin in bakteriostatischen Konzentrationen beigegeben wurde. Jawetz, Gunnison, Speck und Coleman (18) bemerkten die störende Wirkung dann, wenn Chloramphenicol gleichzeitig mit Penicillin verabreicht wurde. Ahern und Kirby (14) sahen dagegen keinen störenden Effekt, als sie die Kombination Mäusen verabreichten, die mit *Streptococcus A* infiziert waren.

Penicillin-Terramycin erwies sich Gunnison und Jawetz (5) als deutlich antagonistisch. Dieser Erfahrung lag ein Tierversuch zugrunde: mit *Streptococcus A* infizierte Mäuse wurden einmal mit 180 µg Penicillin behandelt; 100% der Tiere überlebte. Eine andere Tierreihe erhielt 15 µg Terramycin; nur 15% überstanden den Infekt. Eine dritte Gruppe wurde mit 180 µg Terramycin behandelt, und 45% der Tiere blieben am Leben.

Die Penicillin-Aureomycin-Kombination zeigte sich Dowling und Lepper (31) stark antagonistisch bei Pneumokokkenmeningitis. Nach Gabe von Penicillin allein lag die Letalitätsquote bei 30%, nach Injektion der Kombination stieg sie auf 79% an.

Strom (34) bestätigte den störenden Einfluß des Aureomycin auf die Wirkung des Penicillin hin. Der Autor behandelte drei Gruppen zu je 105 Patienten, die an Scharlach erkrankt waren, einmal mit Penicillin, einmal mit Aureomycin und einmal mit der Kombination der beiden Medikamente. Im klinischen Verlauf zeigte sich kein Unterschied innerhalb der verschiedenen Therapietypen. Die Zahl der Komplikationen war gleich hoch, und die Streptokokken verschwanden gleich schnell aus dem Pharynx. Die Geschwindigkeit und Anzahl der Keime aber, die wiederkehrten, war unterschiedlich; hierin zeigte sich der verschiedene therapeutische Effekt bei den Patienten, die nur mit Penicillin behandelt wurden, kehrten die Erreger am spätesten zurück, am schnellsten und in größter Anzahl bei Patienten mit Aureomycinbehandlung. Die Werte für Kranke, die mit der Kombination behandelt wurden, lagen in der Mitte. Daraus geht hervor, daß Aureomycin dem Effekt des Penicillin entgegenwirkte.

Finland und Hirsch (30) stellten auch bei der Kombination Penicillin-Novobiocin einen Antagonismus fest. Sie machten Untersuchungen an vier Testorganismen mit unterschiedlicher Sensibilität. Die antibakterielle Wirkung der Kombination lag unter dem Effekt, der durch gleiche Dosen eines Einzelmittels erzielt wurde.

Mit der Kombination Penicillin-Oleandomycin arbeiteten Dowling und Lepper (31). Einen eindeutigen Synergismus konnten sie bei ihren Untersuchungen nicht nachweisen. Bei einigen Organismen und bei bestimmter Dosierung zeigte sich Synergismus, bei anderen Keimen und anderen Proportionen Antagonismus.

3. Kombinationen von Antibiotica der bakteriostatischen Reihe

Jawetz und Gunnison (3-6) halten diese Kombinationen nur dann für angebracht, wenn pharmakologische Erwägungen eine Rolle spielen, z. B. geringere Toxizität bei kleinerer Dosis innerhalb der Kombination oder schlechtere Resorption des Antibioticum bei Alleingabe. Im übrigen ordnen sie beim Wunsch nach einer verstärkten Bakteriostase die Kombination mit einer bakteriziden Komponente an.

Reid, Jones und Bryce (16) untersuchten die Wirkung der Kombination Aureomycin-Chloramphenicol. Bei *E. coli* 101 war der Effekt in 75% synergistisch, bei *A. aerogenes* in 87%, bei *B. pyocyaneum* in 90%.

Aureomycin-Terramycin erreichten bei *E. coli* 101 in 56%, bei *A. aerogenes* in 87% und bei *B. pyocyaneum* in 80% Synergismus.

Bei der 2 : 1-Kombination des Tetracyclins und des Oleandomycins, die als "Sigmamycin" geschützt ist, sahen English und Mitarbeiter (19) synergistische Erfolge.

Als Gerner (21) die Wirkung des Sigmamycin an 40 Stämmen *Staphylococcus aureus haemolyticus* überprüfte, sag er 22 mal einen synergistischen Effekt, 10 mal einen additiven, 8 mal einen indifferenten. Antagonismus stellte sich niemals ein. In vivo erzielte die Kombination ebenfalls gute Erfolge. 11 von 14 Patienten mit Infektionen des Respirationstraktes und 46 von 50 Patienten mit bakteriellen Entzündungen der Gallenwege wurden geheilt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 8 Tage, die mittlere Dosis während dieses Zeitraumes insgesamt 12 g. Bei Infektionen der Harnwege konnte in 33 von 37 Fällen eine Heilung oder klinische Besserung erreicht werden. Die Bewertung des Sigmamycineffektes erfolgte durch Beobachtung des klinischen Verlaufs. Als gute Wirkung wurde eine rasche Entfieberung, Besserung des Allgemeinbefindens und Rückbildung der klinischen Symptome gewertet. Auch Brodhage (20) machte positive Erfahrungen mit Sigmamycin. Fünf von sechs untersuchten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen reagierten deutlich synergistisch.

Lola Saldana Tate (22) testete 21 aus Kliniken stammende *Staphylococcus*kulturen und sah in 57,1% einen synergistischen Effekt nach Gabe von Sigmamycin.

Diesen positiven Ergebnissen steht die Erfahrung Garrod's (33) entgegen: bei keinem der von ihm behandelten Stämme lag die minimale Hemmdosis der Oleandomycin-Tetracyclin-Kombination niedriger als die der aktiveren Komponente.

Daikos, Athanasiadou und Triantaphylli (41) machten gleiche Erfahrungen. Sie testeten 253 Stämme gegen Tetracyclin und Oleandomycin allein und gegen die Kombination. Keiner der getesteten Stämme reagierte synergistisch auf Gabe der Kombination hin. Die Autoren bezeichnen die Gabe von Sigmamycin daher als ungerechtfertigt.

Über den Effekt von Erythromycin, Oleandomycin, Spiramycin und den drei möglichen Kombinationsprodukten machten Finland und Jones (24) Studien an gesunden Versuchspersonen. Die Hemmungsaktivität des Plasmas wurde nach 1, 3, 6, 10 und 16 Stunden bestimmt. In keinem Fall war sie nach Gabe der Kombination größer als nach Gabe gleicher Dosen der wirksameren Einzelkomponente.

Oskam und Koelman (23) sahen Antagonismus zwischen Erythromycin und Spiramycin, einen verstärkten Effekt dagegen zwischen Erythromycin und Tetracyclin.

Zwischen Novobiocin und Chlor- oder Oxytetracyclin sah Wallick (26) eine synergistische bakterizide Wirkung.

Füresc, Zangaglia u. Scotti (27) stellten gleichfalls positive Wirkung dieser Kombination fest. Mit Novobiocin-Tetracyclin als 1 : 2-Mischung wurden 65 Staphylokokkenstämme behandelt. Bei 40 von ihnen war ein Wachstum unmöglich, wenn die Konzentration der Kombination 0,5 mg/ml betrug. Die restlichen 25 Kulturen wurden durch Konzentrationen zwischen 0,5 und 3 mg/ml gehemmt.

Auch Pecori und Mitarbeiter (28) bemerkten den synergistischen Effekt der Novobiocin-Tetracyclin-Kombination. Gegen 97 von 100 Stämmen entfaltete sie synergistische Wirkung, gegen 2 additive, gegen einen indifferenten. Antagonismus wurde keinmal festgestellt.

Mark Lepper (29) stellte eine Versuchsreihe mit Novobiocin-Spiramycin an, um den Zeitpunkt zu bestimmen, zu dem sich resistente Staphylokokken ausbildeten. In Vorstudien hatte sich gezeigt, daß in der Klinik nur wenige Keime gegen eines der beiden Mittel und gar keine gegen beide resistent waren.

Obwohl kein Patient ein Mittel allein erhielt, begannen sich schon nach zwei Monaten Novobiocin-resistente Keime auszubilden. Nach 3 Monaten erschienen Spiramycin-resistente Erreger. 20% der Keime waren nach 6 Monaten Spiramycin-resistent und 30% Novobiocin-resistent.

Die Novobiocin-Spiramycin-Kombination erzielte bei einfachen Pyogenes-Infektionen und Staphylokokkeneiterungen zufriedenstellende Erfolge. In allen anderen Fällen aber war der Effekt nicht größer als nach Verabreichung eines einzigen Antibioticum.

In jüngster Zeit haben sich Stimmen gemeldet, die den Erfolg jeder Kombinationstherapie anzweifeln. So schreibt Kikuth (1): "Von einem Wechsel der Antibiotica werden wir uns nicht allzuviel versprechen können; dasselbe gilt von einer Kombination mehrerer Antibiotica, die unter Umständen die Entstehung einer Resistenz sogar erleichtern können. Bis heute sind noch keine Kombinationen gefunden worden, die eindeutig das Auftreten von Resistenz verhindern oder über nennenswerte Zeit hinaus verzögern."

B. ANTIBIOTICA-BEHANDLUNG UND VERLAUFSÄNDERUNG EINIGER TYPISCHER OHRENERKRANKUNGEN

(Unter besonderer Berücksichtigung der Vor- und Nachteile einer
kombinierten Antibioticatherapie)

Unter antibiotischem Einfluß haben sich manche Krankheitsbilder so stark geändert, daß sie dem Arzt erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten können. Statt der ausgeprägten klassischen Symptome deuten oft nur leicht übersehbare Anzeichen auf die Erkrankung hin. Dadurch kann sie latent weiterschwellen und erst in weit fortgeschrittenem Stadium in Erscheinung treten. Zu diesem Zeitpunkt hat sich die Prognose aber bereits sehr verschlechtert.

An dieser Stelle sollen einige klassische Ohrenerkrankungen den Krankheitsbildern entgegengestellt werden, die sich unter antibiotischer Therapie entwickelt haben.

1. Die akute, eitrige Mittelohrentzündung

Die akute, eitrige Mittelohrentzündung entwickelt sich in über 90% der Fälle (104) auf dem Boden eines Infektes, der vom Nasen-Rachen-Raum auf die Mittelohrtuben übergreift. Begünstigend für die Infektausbreitung wirken raumverengende Prozesse im Nasen-Rachen-Raum, z. B. Rachenmandel- und Muschelhypertrophie, Nasenrachenfibrom sowie Entzündungen und Schwellungen der Schleimhaut.

Bakteriologie: alle im Nasen-Rachen vorkommenden Keime werden angetroffen. Pathogene Streptokokken und Staphylokokken stehen im Vordergrund. Staphylokokken-Infektionen kommen als Anhaltsepi- und endemien eine besondere Bedeutung zu. Pneumococcus mucosus verursacht subchronische, klinisch zunächst harmlos erscheinende Otitiden, die aber mehr als andere zu Komplikationen neigen.

Pathologische Anatomie: die Keime gelangen in die Mittelohrräume und rufen eine Entzündung hervor, die zur Schwellung der Schleimhaut und zur Entstehung kleinerer oder größerer Mengen eitrigen Sekretes führt. Der Schweregrad der Entzündung ist von der Virulenz der Erreger, der Widerstandskraft des Organismus und den anatomischen Verhältnissen der Mittelohrräume und ihrer Nachbargewebe abhängig. So ist z. B. bei guter Pneumatisation des Warzenfortsatzes ein mehr akuter, bei gehemmter Pneumatisation ein mehr chronischer Verlauf zu erwarten (105).

Symptome: beim Erwachsenen stehen örtliche Beschwerden im Vordergrund. Der im Mittelohr unter Druck stehende Eiter verursacht Ohrenschmerzen, Schwerhörigkeit und Taubheitsgefühl.

Trommelfellbefund: Rötung, Auflockerung und Vorwölbung des Trommelfells sind für eine Otitis media charakteristisch. Spielt sich der entzündliche Prozeß hauptsächlich in Antrum und Kuppelraum (epitympanale Otitis), also in den oberen Bereichen des Mittelohres ab, so erscheinen die charakteristischen Veränderungen im oberen Anteil des Trommelfells. Bei der mesotympanalen Entzündung wölbt sich der ganze hintere, oft auch der vordere Anteil des Trommelfells so vor, daß der Eindruck eines vorgetriebenen Wulstes entsteht.

Klinik: beim Erwachsenen und beim älteren Kind treten im Gefolge der Otitis media nur selten Zeichen einer stärkeren Allgemeinreaktion auf. Meist liegen die Temperaturen einige Tage bei erhöhten Werten, fallen aber auf Normalwerte ab, sobald der Eiter Abflußmöglichkeiten erhält. Von diesem Zeitpunkt an werden auch die Schmerzen geringer. Die Eiterung dauert einige Tage an, versiegt aber meistens bald wieder. Die Perforation im Trommelfell schließt sich nach einiger Zeit auch wieder. In 2-4 Wochen sind die meisten Otitiden vollständig abgeheilt. Das Trommelfell erscheint wieder matt und perlgrau, und auch die Hörfähigkeit hat sich in der Mehrzahl der Fälle vollständig normalisiert.

Therapie: Bettruhe, Wärmeeinwirkung auf das entzündete Ohr, Antineuralgia und Analgetica, Ohrspülungen und schmerzlindernde Ohrentropfen sind angezeigt.

Wenn bei anhaltender Vorwölbung keine Spontanperforation erfolgt, sollte eine Paracentese durchgeführt werden. Luftduschen dienen der raschen Normalisierung des Gehörs.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung ist die Entfernung des ursächlichen anatomischen Hindernisses oder des Infektes im Nasen-Rachen-Raum. Gezielte, antibiotische Therapie sollte nur nach strenger Indikation in schweren Fällen erfolgen.

Prognose: die Prognose ist gut, solange sich nicht unbemerkt Komplikationen angebahnt haben. In diesen Fällen richtet sich die Prognose nach der Art der Komplikation und nach dem Zeitpunkt der Diagnose.

2. Pathomorphose der Otitis media unter antibiotischem Einfluß

Die Mehrzahl der Otitiden, bei denen es noch nicht zu Knocheneinschmelzungen kam, heilt in wenigen Wochen ohne Chemotherapie ab.

Häufig aber werden sie mit einem sogenannten "Penicillinstoß" behandelt, dessen Dosis in Hinsicht auf den erwarteten therapeutischen Erfolg gering ist. Tritt eine Besserung der Otitis ein, so wird der Erfolg dem Antibioticum zugeschrieben. Erfahrungsgemäß wäre der Infekt aber auch ohne Penicillin abgeheilt.

Manchmal werden aber auch Otitiden, bei denen bereits Knocheneinschmelzungen vorliegen, mit einem Penicillinstoß behandelt. Die Antibioticakonzentrationen des Blutes, die dadurch erreicht werden, sind so hoch, daß eine große Zahl der pathogenen Erreger vernichtet wird; daher scheint die Therapie in der ersten Zeit auch erfolgreich zu sein.

Diejenigen Erreger aber, die symptomlos im Knochenherd die Entzündung unterhalten, werden vom Blutstrom nicht erreicht und somit auch nicht abgetötet. Das unterdosierte Antibioticum kann sie zwar zunächst durch einen gewissen bakteriostatischen Effekt in der Umgebung an der Vermehrung hindern (48). Nach einigen Wochen aber werden die Keime wieder virulent. Die Eiterung flackert erneut auf, diesmal allerdings nicht in der Paukenhöhle, sondern versteckt in jenem Knochenherd im Warzenfortsatz. Die Knocheneinschmelzung schreitet fort, und es kann vor ihrer Diagnose zum Einbruch ins Schädelinnere kommen.

Wenn dann zu diesem Zeitpunkt ein Arzt hinzugezogen wird, der die Erkrankung nicht verfolgt hat, kann er vor großen diagnostischen Schwierigkeiten stehen, zumal der Kranke oft wegen seines somnolenten Zustandes keine anamnестischen Angaben machen kann. Dazu können die pathologischen Trommelfellveränderungen so diskret sein, daß sie in keiner Weise dem entzündlichen Prozeß im Mastoid entsprechen und für die Diagnostik nur geringe Bedeutung haben.

Unter diesen Umständen wird zunächst nicht an eine chirurgische Eliminierung gedacht, eben weil der Verlauf klinisch latent bleibt. In der operativen Entfernung liegt aber die einzig sinnvolle Therapie. Erst danach kann eine erfolgreiche Chemotherapie durchgeführt werden. Diese sollte dann in ausreichend hoher Dosierung während einer genügend langen Zeitspanne erfolgen. Wegen der verbreiteten Antibioticaresistenz vieler Keime sollte der Therapie auch möglichst eine Keim- und Sensibilitätsprüfung vorangehen. Nur dann ist ein dauernder Erfolg zu erwarten.

Unter rechtzeitig einsetzender und exakt dosierter Chemotherapie sind aber

heute akute, eitrige Otitiden viel schneller zur Abheilung zu bringen als in früheren Jahren, und auch die Häufigkeit der otogenen Komplikationen ist bedeutend geringer.

3. Die unkomplizierte Säuglingsotitis

Die unkomplizierte Säuglingsotitis ist eine der häufigsten Erkrankungen dieses Lebensalters. Im Verlauf einer Rhinopharyngitis tritt sie wegen der Generalisationstendenz aller Infektionen im Säuglingsalter und wegen der engen pathophysiologischen Beziehungen der Schleimhaut des Mittelohres und der oberen Luftwege beinahe obligat auf.

Bakteriologie: alle Keimarten können angetroffen werden, vornehmlich werden Staphylokokken und Streptokokken gefunden. *Pneumococcus mucosus* ist für besonders schleichende, tuberculoseähnlich verlaufende Otitiden verantwortlich.

Symptome: im catarrhalischen Stadium sind Fieber und sonstige Allgemeinerscheinungen nicht von den Symptomen der oberen Luftwegsinfektion zu trennen. Erst im eitrigen Stadium, wenn die vorgeschädigte Schleimhaut bakteriell besiedelt wird, erscheinen Symptome, die auf eine Ohrinfektion hinweisen. Das Kind schreit plötzlich auf, verweigert die Nahrung oder läßt Brust und Flasche unvermittelt aufschreiend los. Die Fieberkurve zeigt einen zweiten Gipfel. Meningismus und Erbrechen können zu Beginn Symptome der Allgemeininfektion sein, müssen aber als otogen gewertet werden, wenn schon andere Zeichen der Mittelohrentzündung aufgetreten sind. Aus dem Blutbild können keine diagnostischen Schlüsse gezogen werden.

Diagnostik: für die Diagnose ist die Beurteilung des Ohrsekretes von großer Bedeutung. Vorwiegend schleimiges Exsudat spricht für weniger virulente Keime und eine nur die Schleimhaut betreffende Infektion. Überwiegend eitrige Absonderung deutet auf tiefergehende Veränderungen oder Übergreifen der Infektion auf den Knochen hin.

Die otoskopischen Befunde sind meistens schwer deutbar, denn vom bloßen Schreien können die Trommelfelle schon hyperaemisch gerötet sein, bei schweren retrotympanalischen Knochenprozessen dagegen keine Beteiligung anzeigen. Prall gespannte Trommelfellmembran, Zitzenbildung und flammende Rötung sind meist nur auf dem Höhepunkt der Erkrankung zu sehen. Aber auch grau-rote oder gelblich-rote Farbe des Trommelfells kann Aus-

druck einer akuten Otitis media sein, da je nach dem Zeitpunkt der Otoskopie veränderte Trommelfellbefunde zu erwarten sind. In Zweifelsfällen kann die diagnostische Paracentese Klärung bringen.

Therapie: die Behandlung beschränkt sich zunächst auf lokale Maßnahmen. Schmerzstillende Ohrentropfen und abschwellende Nasentropfen werden verordnet. Bei Otorrhoe sind Spülungen mit handwarmem Kamillenwasser indiziert.

Die Indikation zur Chemotherapie ist streng zu stellen. Sie ist dann berechtigt, wenn

- I. nach erfolgter Paracentese das Fieber nicht zur Norm absinkt;
- II. trotz aller Maßnahmen nach 3 - 4 Wochen keine Heilung eintritt;
- III. ein allgemein schlechter Zustand des Kindes die möglichst rasche Ausschaltung des Entzündungsherdes verlangt;
- IV. die Kinder vorgeschädigt sind oder weitere Erkrankungen, wie z. B. eine Dyspepsie hinzutreten;
- V. Zeichen einer otogenen Komplikation auftreten.

Vor jeder Antibioticagabe sollte eine Keim- und Sensibilitätsprüfung erfolgen. Ist dies in schweren Fällen aus mangelnder Zeit nicht möglich, so sind Breitpektrumantibiotica indiziert.

Prognose: für die Prognose ist ebenso wie für die Diagnostik die Beurteilung des Ohrsekretes von Bedeutung: schleimig-eitriges Exsudat stammt von der Schleimhaut; die Entzündung heilt meist in 2 - 4 Wochen ab. Funktionell und anatomisch tritt weitgehend eine restitutio ad integrum ein. Die Prognose ist gut.

Profuse, rein eitrige Sekretion dagegen läßt auf eine Mitbeteiligung des Knochens schließen. Chirurgische und chemotherapeutische Behandlung ist angezeigt. Bei adäquater und rechtzeitiger Therapie kann auch in diesen Fällen eine gute Prognose gestellt werden.

Komplikationen der akuten Otitis media können wegen der engen Beziehung zum Schläfenbein, dem Innenohr, den Sinus cerebri, den Meningen und der Medulla cerebri leicht eintreten. So werden im Gefolge der akuten Otitis Mastoiditiden, bei jungen Säuglingen schleichende Mastoidinfektionen, Schläfenbeinosteomyelitiden, Labyrinthitiden, Meningitiden, Sinusthrombosen und Hirnabszesse beobachtet.

4. Die schleichende Mastoidinfektion (47) (okkulte Mastoiditis) als Komplikation der Säuglingsotitis

Bei der schleichenden Mastoidinfektion handelt es sich um einen ausschließlich im Säuglingsalter vorkommenden entzündlichen Prozeß des Schläfenbeins. Dieser kann einmal mit akuten, toxischen Allgemeinerscheinungen einhergehen; es handelt sich dann nach W. Keller um eine "klassische" okkulte Mastoiditis.

Die akute Form tritt heute kaum noch auf. Sie wird mit Hilfe der Antibiotica meist schon vor ihrer Entstehung kupiert.

Daneben gibt es aber eine zweite, mehr schleichend verlaufende Form der Osteomyelitis des Warzenfortsatzes, und diese kann bis zu einem gewissen Ausmaß der unsachgemäßen chemotherapeutischen Behandlung der Otitis zugeschrieben werden. In diesem Maße stellt sie eine Erkrankung dar, die erst im Zeitalter der Antibiotica aufgetreten ist.

Sie geht mit mehr chronischen Symptomen einher, mit unterschiedlich schweren Gedeih- und Stoffwechselstörungen. Thoenes spricht von der chronischen otogenen Ernährungsstörung.

Die schleichende Mastoidinfektion ist pathogenetisch an einen gar nicht oder unvollständig pneumatisierten Warzenfortsatz gebunden. Eitrige Entzündungen der Schleimhaut der Paukenhöhle greifen im Säuglingsalter unmittelbar auf das Markgewebe des noch spongiösen Knochens über und rufen eine Osteomyelitis hervor. Der entzündliche Prozeß ist nur wenig demarkiert, so daß pathogene Keime und Toxine über die Markräume ins Blut übertreten können. Dadurch entstehen Gefäßthrombosen und damit ohrferne, entzündliche Metastasen. Auf Grund der bakteriell-toxischen Einflüsse entwickeln sich auch Stoffwechselstörungen, die ihrerseits schwere Gedeihstörungen und Rückwirkungen auf die Verdauungsfunktionen auslösen.

Tympanogene oder haematogene Entstehung der schleichenden Mastoidinfektion mag gelegentlich vorkommen. In diesen Fällen entsteht ein symptomloser, kleiner Knochenherd, der in manchen Fällen spontan abheilt. Er kann aber auch aus seiner klinischen Stummheit heraustreten, während er sich ausdehnt. Dann tritt allerdings meistens eine allgemeine Resistenzschwäche des Kindes, eine verstärkte Virulenz der Erreger oder ein neuer Infekt erschwerend hinzu. Klinisch offenbaren sich chronische Allgemeinerscheinungen mit Gedeihstörungen oder auch akute, toxische Symptome.

Klinik: die allgemeinen Symptome sind gehäuftes Erbrechen, unklare

Durchfälle, Stillstand oder Absinken der Gewichtskurve. Diätetische Maßnahmen haben keinen Erfolg. Oft sind entzündliche Blutbildveränderungen mit Linksverschiebung verdächtig. Die Fieberkurve zeigt kleinere und größere Zacken, bisweilen auch septische Temperaturen. Diese Zeichen weisen in ihrer Gesamtheit auf den versteckten Ohrprozeß hin.

Die Symptome der schleichenden Mastoidinfektion sind im Ganzen recht uncharakteristisch. Sie deuten lediglich auf eine latent schwelende Entzündung hin, die zwar erfahrungsgemäß oft im Ohr lokalisiert ist, zumal wenn sie auf diätetische Maßnahmen nicht anspricht. In seltenen Fällen erleichtert eine Otorrhoe die Diagnose.

Der Trommelfellbefund variiert sehr stark und kann diagnostisch nicht eindeutig gewertet werden. Selbst bei Paracentese und Paukenhöhlenpunktion bleibt der entzündliche Prozeß manchmal unentdeckt. Am zuverlässigsten ist die spezielle Röntgentechnik. Die Probeaufmeißelung kann als diagnostische Maßnahme hinzugezogen werden.

Therapie: bei positivem Röntgenbefund liegt die Therapie der Wahl in der beidseitigen Antrotomie. In manchen Fällen kann auch eine frühzeitige, rein antibiotische Behandlung Erfolg haben. Voraussetzung dafür ist aber, daß bei der Paracentese oder der Paukenhöhlenpunktion Sekret gewonnen wurde, aus dem Erreger getestet und auf ihre Sensibilität geprüft werden konnten. Da jedoch Paracentese und Paukenhöhlenpunktion oft erfolglos bleiben, ist die rein antibiotische Therapie nur sehr beschränkt durchführbar. Erst die Antrotomie in Verbindung mit der gezielten Antibioticatherapie bringt in der Mehrzahl der Fälle den gewünschten Erfolg.

Die Prognose ist bei rechtzeitigem therapeutischen Eingreifen als gut zu bezeichnen.

5. Mastoiditis

Im Gegensatz zur schleichenden Mastoidinfektion ist die Mastoiditis des älteren Kindes und des Erwachsenen an einen pneumatisierten Warzenfortsatz gebunden. Es handelt sich also nicht mehr um eine Osteomyelitis, sondern um eine Otitis des Warzenfortsatzes.

Die Mastoiditis ist die häufigste Komplikation der akuten Otitis media. Sie zeigt klinisch den Charakter einer Komplikation aber erst dann, wenn dem Exsudat der entzündeten Zellschleimhaut der Abfluß zur Tube durch Verschwel-

lungen unmöglich gemacht wurde. Unter diesen Umständen kommt es zu allgemeinen Sekretverhaltungen im Warzenfortsatz, als deren Folge destruktive Prozesse entstehen. Diese führen entweder zum Durchbruch nach außen oder zur endocraniellen Komplikation.

Symptome: die klinischen Symptome der Mastoiditis pflegen nicht eher als 3 - 4 Wochen nach Beginn der akuten Otitis aufzutreten. Einer scheinbaren Besserung der Ohreiterung folgen plötzlich klopfende, tiefliegende Ohrenscherzen, Fieberanstieg, Verschlechterung des Blutbildes und des Allgemeinzustandes. Häufig geben die Patienten einen ausgeprägten Druck- und Klopfschmerz über dem Mastoid an. Retroauriculäre Schwellung und Abdrängung des oberen Ohrmuschelanteiles sind charakteristisch. Die Sekretion kann nur dann zur Diagnose einer Mastoiditis verwertet werden, wenn die Otorrhoe im Gefolge einer Otitis stark zunimmt und immer eitriger wird. Sistiert die Ohrsekretion, so spricht diese Tatsache nicht gegen eine Mastoiditis.

Diagnose: otoskopisch fällt eine Senkung der hinteren oberen Gehörgangswand auf, die durch eine gleichzeitig bestehende Periostitis oder einen subperiostalen Abszeß bedingt ist.

Die Trommelfellbefunde variieren stark. Meist besteht Rötung und Vorwölbung.

Für die Beurteilung der Warzenfortsatzverhältnisse ist die Röntgendiagnostik von entscheidender Bedeutung. Sie gibt Aufschluß über den Pneumatisationsgrad, die Lage des Sulcus sigmoideus und eventuell vorliegende Knochendestruktionen.

Therapie: immer wieder ist auch bei der Mastoiditis das Für und Wider der antibiotischen Therapie diskutiert worden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß beginnende, entzündliche Knochenveränderungen und Zellempyeme antibiotisch kuptiert werden können. Daher sehen wir heute auch nur relativ wenige ausgebildete Mastoiditiden.

Unbezweifelbar ist aber, daß eine Mastoiditis mit größeren Knocheneinschmelzungen, womöglich mit subperiostalen Durchbrüchen, mit größerer Sicherheit operativ zur Ausheilung gebracht werden kann; denn mit rein antibiotischer Behandlung ist bei ausgeprägteren Knochenveränderungen immer das Risiko der Rezidivierung verbunden.

Prognose: die Prognose ist bei rechtzeitigem Eingriff und adäquater

Chemotherapie sehr gut. In nahezu allen Fällen kann eine vollständige Heilung erreicht werden ohne Beeinträchtigung der Hörfunktion.

6. Pathomorphose der Mastoiditis unter antibiotischem Einfluß

Die absolute Zahl der Mastoiditiden ist seit Einführung der Antibiotica zwar bedeutend geringer geworden; jedoch droht heute dem Patienten, besonders außerhalb der Klinik, die Gefahr, daß unter ungezielter, nicht ausreichend dosierter und ungenügend langer Antibioticatherapie seine Erkrankung einen latenten Verlauf einschlägt.

Auf diese Weise entstehen subchronische und chronische Krankheitsbilder, die bisweilen aus dem Röntgenbild eruierbar, klinisch aber äußerst schwer zu fassen sind. Das Trommelfell ist verdickt, ab und zu findet eine geringe, schleimig-eitrige Absonderung statt, häufig ist aber gar keine Otorrhoe vorhanden. Fieber und entzündliche Blutbildveränderungen sind nur angedeutet; Schalleitungsstörungen und Druckgefühl im Ohr bestehen zwar, lassen aber oft eher an einen Tubenmittelohrkatarrh denken. Erst nach längerem, klinisch scheinbar harmlosen Verlauf tritt plötzlich die endocranielle Komplikation ein. Die klinischen Anzeichen sind oft ganz untypisch. Biesalski (46) weist darauf hin, daß der Arzt in der Bewertung der Symptome, besonders bei Kindern, umlernen müsse; denn im Zeitalter der Antibiotica seien auch ganz geringe Anzeichen zu beachten. Die Therapie der Wahl bildet bei einer chronischen Mastoiditis die chirurgisch-chemotherapeutische Behandlung. Auch hier kann nur die gezielte Chemotherapie einen dauernden Erfolg zeitigen.

7. Otogene Meningitis

Die otogene Meningitis entsteht dadurch, daß eine Ohrinfektion zunächst an einer Stelle auf die Meningen übergreift, sich von dort aber schnell über die ganze Hirnoberfläche ausbreitet.

Klinik: die Krankheit beginnt mit Schüttelfrost, hohem Fieber, schweren Kopfschmerzen und Erbrechen; Somnolenz und motorische Unruhe stellen sich bald ein. Um die schmerzhaft entzündeten Meningen mechanisch zu entlasten, wird der Kopf nach hinten gebeugt und tief in die Kissen gebeugt. Man spricht von Opisthotonus. Dieser ist je nach Lokalisation der Meningitis verschieden stark ausgeprägt. Spielt sich die Infektion nur im Bereich der Großhirnmeningen ab, so kann der Opisthotonus sogar fehlen; ist dagegen die Kleinhirngrube betroffen, so wird eine ausgeprägte Nackenstarre beobachtet.

Die Wirbelsäule wird in Lordose fixiert, der Bauch als "Kahnbauch" eingezogen, die Beine angezogen und in Knie- und Hüftgelenk gebeugt. Kernig'sches und Brudzinski'sches Zeichen sind positiv, die Muskulatur starr, die Sehnenreflexe teils gesteigert, teils normal, teils aufgehoben. Es besteht allgemeine Hyperaesthesie der Haut. Oft entwickelt sich eine Papillitis nervi optici oder eine Neuritis nervi acustici. Herpes labialis wird oft vergesellschaftet angetroffen. Der Puls ist zu Beginn der Krankheit rasch und weich, wird aber bei zunehmendem Hirndruck durch die Vagusreizung langsamer. Der Liquordruck erweist sich als stark erhöht, der Liquor als eitrig und trüb; die Zellzahl ist vermehrt.

Die otogene Meningitis kann akut oder mehr chronisch verlaufen. In akuten Fällen senkt sich das Fieber nach 4 - 6 Tagen, die übrigen Krankheitszeichen bilden sich zurück, oder es tritt exitus ein. Bei chronischen Verläufen steigt die Temperatur nach anfänglicher Senkung wieder an. Die Erkrankung zieht sich bei schwankenden Temperaturen 4 - 6 Wochen hin, bis entweder Genesung oder Tod eintritt.

Therapie: die Therapie erfordert heute massive Gaben von Breitband-antibiotica, so lange eine genaue Testung der Erreger aus dem Liquorpunktat nicht möglich ist. Liegt das Ergebnis der Keim- und Sensibilitätsprüfung vor, so kann exakte Antibioticatherapie erfolgen. Zusätzlich muß der ursächliche Infektionsherd chirurgisch entfernt werden.

Tägliche Liquorpunktionen und Liquorentnahme sind zur Druckentlastung und zur Vorbeugung eines Hydrocephalus internus angezeigt. Corticosteroide dienen der antitoxischen, antiödematösen und antiinfektiösen Therapie.

Prognose: die Prognose hat sich seit der Einführung der Antibiotica wesentlich gebessert. Die genauen Zahlenangaben variieren stark von Klinik zu Klinik.

8. Pathomorphose der otogenen Meningitis unter antibiotischem Einfluß

Die Letalitätsquote der Meningitis purulenta hat sich seit Einführung der Antibiotica erheblich gesenkt. Die genauen Zahlen schwanken jedoch erheblich bei den einzelnen Autoren. Morrow und Burlington (51) geben nach chirurgisch-chemotherapeutischer Behandlung 30 - 50% Todesfälle an im Gegensatz zu 95% vor Einführung der Antibiotica. Bastrup-Madson und Norby (52) haben bei rein chemotherapeutischer Behandlung 30%,

bei chirurgisch-chemotherapeutischer Behandlung keine Todesfälle zu verzeichnen. Mac Lay (53) sieht bei reiner Penicillinbehandlung 49%, bei reiner Sulfonamidbehandlung 62% und bei Penicillin-Sulfonamidtherapie 24% tödliche Ausgänge. J. Hara (54) gibt für Kinder unter 15 Jahren als Sterblichkeitsziffer 47%, für Erwachsene von 16-70 Jahren 43% an. Courville (55) geht besonders auf jene Fälle ein, die rechtzeitig antibiotisch behandelt wurden, bei denen aber nach augenscheinlicher Besserung dennoch der exitus eintrat. Die Ursache hierfür liegt nach Meinung des Autors in Folgendem: das Exsudat, das sich bei der Meningitis bildet, diffundiert durch den ganzen Subarachnoidalraum und vergiftet das Gehirn als funktionelle Einheit. Exo- und Endotoxine der pathogenen Keime werden resorbiert. Für Antibiotica bedeutet die Diffusion durch das dickflüssige Exsudat eine erhebliche Schwierigkeit. Erst dann können sie im Subarachnoidalraum ihre antibakterielle Wirkung entfalten. Sie scheinen aus den Blutgefäßen der Dura in den Subarachnoidalraum und in die Pia einzuströmen. Um die Gefäße bilden sich exsudatfreie Zonen, die immer größer werden, so daß das Exsudat schließlich auf kleine Bereiche zurückgedrängt wird. Endlich zeigen nur noch örtliche Trübungen, daß sich hier einmal ein entzündlicher Prozeß abspielte. Die Meningen sehen wieder ganz normal aus.

Und dennoch ist keine völlige Heilung erzielt worden; denn an irgendeiner Stelle sind pathogene Keime in geringer Zahl zurückgeblieben. Die verabreichten Antibiotica vermochten nicht, sie abzutöten, sondern lediglich im Wachstum zu hemmen. Diese Erreger proliferieren nun erneut. Gegen eventuelle weiter verabreichte Antibiotica haben sie sich längst adaptiert. So treten plötzlich nach einer Phase der scheinbaren Heilung oder zumindest gut vorangeschrittener Besserung die zum Tod führenden Komplikationen auf. Jede Therapie ist in diesem Stadium zu spät, da die lebenswichtigen Zentren von Bakterientoxinen zumeist schon schwer geschädigt sind. Die Wände der Duragefäße werden so verändert, daß es zu Blutungen in den Subarachnoidalraum kommt, die makroskopisch bei der Autopsie auffallen.

Klinischer Verlauf: die Zeichen der akuten Infektion bilden sich unter der antibiotischen Therapie zurück; die Temperaturen sinken auf subfebrile Werte ab; das Blutbild bessert sich, der Liquorbefund wird annähernd normal. Die Patienten fühlen sich wohler, eine gewisse Apathie bleibt jedoch oft bestehen. Im Laufe der Zeit bemerkt der aufmerksame Beobachter, daß wieder eine leichte Nackensteifigkeit einsetzt. Es entwickelt sich erneut eine Hypersensibilität der Haut. Bisweilen scheuen die Patienten helles Licht und laute Geräusche. Die Symptome bleiben aber so diskret, daß sie nur bei

ganz kritischer Beobachtung auffallen. In den meisten Fällen werden sie im Glauben an die voranschreitende Besserung übersehen.

Überraschend offenbart sich dann das schwere Rezidiv, das unter den Zeichen einer zentralen Lähmung in kürzester Zeit ad finem führen kann.

9. Ototogene Sinusthrombose

Die otogene Sinusthrombose befällt in erster Linie Sinus sigmoideus und Sinus transversus. Der Infekt wird vom entzündeten Mastoid aus übergeleitet.

Pathologische Anatomie: der Thrombus erstreckt sich mitunter vom Bulbus venae jugularis bis zum Confluens sinum. Die knöcherne Sinuschale wird durch die Infektion eingeschmolzen; es bildet sich ein perisinuöser Abszeß. Dieser führt zur Periphlebitis mit starker Granulationsbildung an der Sinuswand. Schließlich wird auch die Tunica intima des Gefäßes befallen, und die Granulationswucherung, d.h. die wandständige Thrombose, wird zur obturierenden. Der Thrombus wächst und kann enorme Größen erreichen, er kann sich organisieren, ohne zu zerfallen, und unter Obliteration des Gefäßes abheilen. Er kann aber auch eitrig zerfallen und in die Blutbahn streuen.

Klinik: klinische Zeichen für diese Streuung sind Fieberschübe und Schüttelfrost. Metastatische Abszesse in Lungen, Nieren und anderen Organen entstehen; bisweilen ist ein Milztumor tastbar.

Septischer Ikterus und Blutungsbereitschaft bestehen. Cerebrale Symptome fehlen gewöhnlich. Der Liquor ist unauffällig, wenn nicht schon gleichzeitig eine meningeale Reizung besteht.

Therapie: Ausschaltung des Primärherdes, Entfernung des thrombosierten Sinus, unter Umständen Unterbindung der V.jugularis interna. Die Operation sollte unter antibiotischem Schutz durchgeführt werden. Bei nur wandständiger Thrombose kann unter hoher, gezielter antibiotischer Therapie und ständiger klinischer Kontrolle abgewartet werden, wenn der ursächliche Herd entfernt wurde.

Prognose: nach Kaiser (105) ist die Prognose um so günstiger, je früher operiert wird. Die Aussichten haben sich durch die antibiotische Therapie wesentlich gebessert. Schlecht bleiben sie bei Mitbeteiligung des Sinus cavernosus mit sekundärer Meningitis.

10. Pathomorphose der otogenen Sinusthrombose unter antibiotischem Einfluß

Die Lebensaussichten bei Sinusthrombose haben sich seit Einführung des Penicillins sehr gebessert. Poulsen (56) spricht von 67,9% Heilungen in der praeantibiotischen Ära allein durch chirurgischen Eingriff. Bablik (57) sieht auch in der Antibioticaära keine bedeutend größeren zusätzlichen Heilungschancen; er gibt Heilungsquoten von 76,3% an. Diesen relativ geringen Fortschritt erklärt er damit, daß auch Antibiotica in ihrer therapeutischen Wirksamkeit begrenzt sind, und es ihnen nicht möglich ist, jede sich anbahnende Komplikation zu verhindern.

Das klinische Bild der Sinusthrombosen, die nicht ausgeheilt werden konnten, ist aber heute ein wesentlich anderes als vor Einführung des Penicillins. Damals trat im Gefolge der nicht ausgeheilten Sinusthrombose die Septicopyaemie ein, die den Patienten schnell ad exitum führte. Heute verhindern die verabreichten Antibiotica über einen längeren Zeitraum hinaus den septischen Zerfall des Thrombus. Nicht selten vermögen sie sogar nach Fleischer (58) einen eitrigen Thrombus abzuriegeln und zu sterilisieren. Meistens gelingt ihnen dies jedoch nicht vollständig; eine geringe Anzahl pathogener Keime nämlich wird nicht abgetötet, sondern schwelt ohne besondere klinische Anzeichen weiter. In dieser Phase der Erkrankung liegen die Temperaturen bei subfebrilen Werten, vereinzelt tritt eine hohe Fieberzacke auf. Gelegentlich klagen die Patienten über tief liegende Ohrenscherzen. Das Allgemeinbefinden ist kaum eingeschränkt. Im Blutbild fällt eine geringe Linksverschiebung auf, die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist meist geringgradig erhöht. Diese Symptome lassen jedoch eher an einen entzündlichen Ohrprozeß denken als an eine schwelende Entzündung der Blutleiter. Die richtige Diagnose wird in den meisten Fällen erst nach Eintritt der Septicopyaemie gestellt.

Therapie: ist es zu diesem Krankheitsstadium gekommen, so kann mit massiven Dosen von Antibiotica die fortschreitende Sepsis bei Ansprechbarkeit der Erreger eingedämmt werden. Sodann ist eine sofortige chirurgische Eliminierung des ursächlichen Herdes im Ohr und eine Ausräumung des entzündeten Sinus notwendig. Sobald wie möglich sollte gezielte antibiotische Therapie betrieben werden. Diese Maßnahmen vermögen mitunter den tödlichen Ausgang zu verhindern.

11. Der otogene Hirnabszeß

Der otogene Hirnabszeß ist die Spätkomplikation der intracraniellen Verwicklungen. Meist tritt er im Verlauf von chronischen Eiterungen auf, selten von akuten.

Pathologische Anatomie: der Abszeß liegt immer in den dem Krankheitsherd benachbarten Hirnteilen, also im gleichzeitigen Schläfenlappen oder Kleinhirn. Die chronische Knocheneiterung greift auf die Dura und führt zu einer umschriebenen Meningitis und zu Epiduralabszeß. Die Infektion breitet sich über perivaskuläre Lymphangitiden oder Thrombophlebitiden der Pia-venen weiter in die Markschi-
cht des Hirns aus. Hier bildet sich eine umschriebene, eitrige Encephalitis, ein Markabszeß. Dieser kann abgekapselt sein oder auf die umliegenden Hirnbereiche übergreifen und sie entzündlich erweichen.

Klinik: klinisch unterscheidet man beim Hirnabszeß vier Stadien:

- a) Stadium I : leichte Kopfschmerzen, Brechreiz und Fieber treten auf;
- b) Stadium II : charakterliche und allgemeine Veränderungen treten auf, sind aber nur sehr uncharakteristisch. Der Patient wird auffallend blaß, hat keinen Appetit und schläft ungewöhnlich viel; er ist aber ansprechbar und geistig klar.
- c) Stadium III: die nun auftretenden Symptome weisen deutlich auf den Hirnabszeß hin: der Kranke wird teilnahmslos und macht einen schwerkranken Eindruck. Heftige Kopfschmerzen als Zeichen des erhöhten Hirndruckes treten auf. Klopf-schmerzhaftigkeit des Schädels, Schwindel, Erbrechen und Brechreiz werden angegeben. Die Schwerbesinnlichkeit geht allmählich in völlige Bewußtlosigkeit über. Unregelmäßigkeit und Verlangsamung des Pulses sind für einen Hirnabszeß charakteristisch. Häufig kann eine Stauungspapille und eine Neuritis optica diagnostiziert werden. Zu den wichtigsten lokalen Hirnsymptomen gehört beim linksseitigen Schläfenlappenabszeß die amnestische Aphasie des Rechtshänders. Bei ausgedehnten Abszessen treten infolge des entzündlichen Ödems, das die Capsula interna in Mitleidenschaft zieht, Lähmungen und motorische Reizungen auf. Möglich sind auch Seh-, Geruchs- und Geschmacksstörungen sowie zentrale Sprachstörungen.

d) Stadium IV: starke Bewußtlosigkeit bis zum Coma setzt ein. Der Tod erfolgt durch eine entzündliche Mitbeteiligung der lebenswichtigen Zentren oder durch Eitereinbruch in die Hirnventrikel, wobei sich Ventrikeleinbruch am Auftreten eines vertikalen Nystagmus bemerkbar macht.

Kleinhirnabszesse entstehen durch Infektüberleitung von Labyrinth und Sinus zur hinteren Schädelgrube. Charakteristische Zeichen sind cerebellare Ataxie und Nystagmus zur kranken Seite hin. Dazu kommt eine Adiadochokinese. Die Diagnose eines Kleinhirnabszesses ist im allgemeinen schwerer zu stellen als die eines Großhirnabszesses. Bei größeren Abszessen kann die Electroencephalographie Klarheit bringen. Auch die Liquoruntersuchung ist von großer Wichtigkeit. In den beiden ersten Stadien sind Eiweißwerte und Druck erhöht; als zelluläre Elemente werden Lymphocyten angetroffen. Im manifesten Stadium steigt der Liquordruck an, und die Zahl der polymorphkernigen Leucocyten nimmt gegenüber der der Lymphocyten zu. Im Blutbild fällt lediglich eine Hyperleukocytose auf.

Therapie: Entfernung des ursächlichen Herdes, Freilegung der Dura und Drainage des Abszesses. Sulfonamide und Antibiotica sollten intra operationem verabreicht werden. Postoperativ ist sobald wie möglich eine gezielte Antibioticatherapie durchzuführen.

Prognose: nach Kaiser (105) ist die Prognose stets zweifelhaft. Sie richtet sich nach der Lage des Abszesses und der Virulenz der Erreger. Seit Einführung der Sulfonamide und Antibiotica haben sich die Lebensaussichten verbessert.

12. Pathomorphose des otogenen Hirnabszesses unter antibiotischem Einfluß

Die prozentualen Angaben über Ausheilungen bzw. tödlich endende Hirnabszesse differieren bei den einzelnen Autoren sehr. Flock (59) und Courville (55) diagnostizierten in der Epoche der Antibiotica nur noch äußerst selten Hirnabszesse; die dennoch vorkommenden Fälle können durch chirurgisch-chemotherapeutische Behandlung in der Mehrzahl geheilt werden. Bittrich (60) gibt dagegen an, daß sich die Heilungschancen in der Penicillinära nicht stark erhöht haben. Vor Einführung des Penicillins konnten 40% der Hirnabszesse geheilt werden, in der Penicillinära 46%. Nielsen (61) schreibt die

in der Penicillin-Epoche tödlich endenden Hirnabszesse der "eingeschlafenen Beobachtungsgabe" der Ärzte zu; sie vertrauten der Allmacht der Antibiotica, ohne die Zeichen der Abszeßstadien zu kennen, und ohne zu bedenken, daß ein abgekapselter Abszeß von einem Antibioticum gar nicht erreicht werden kann.

Klinik: den klinischen Verlauf eines Hirnabszesses im Verlauf einer antibiotisch und chirurgisch unzulänglich behandelten Ohrmektion stellt Nielsen (61) folgendermaßen dar; ein Patient klagt über eine Infektion der oberen Luft- und Speisewege; der Arzt gibt ihm eine reichliche Dosis Penicillin; daraufhin bessert sich der Zustand des Kranken, wird aber nicht ganz gut. Subfebrile Temperaturen bleiben bestehen, der Patient nimmt an Gewicht ab und macht im Ganzen einen verdrießlichen Eindruck. Nach einiger Zeit klagt er über Ohrenschmerzen; wiederum erhält er eine Penicillininjektion. Auch hiernach wird er nicht ganz gesund und schleppt sich eine oder zwei Wochen hin. Plötzlich erbricht er und klagt über starke Kopfschmerzen. Der Arzt weiß nicht, was sich entwickelt hat, glaubt aber fest, daß es sich nicht mehr um einen infektiösen Prozeß handeln könne.

Er ruft einen Neurologen zum Consiliarius, der verlangsamte Sehnenreflexe und Reflexänderungen feststellt. Daraufhin wird ein Hirntumor diagnostiziert. Nun vergeht wertvolle Zeit mit Manipulationen und Studien. Indessen rückt die Gefahr der Abszeßruptur immer näher. Die exakte Diagnose wird in diesen Fällen oft auf dem Sektionstisch gestellt.

ANHANG

13. Die akute Oberkieferosteomyelitis im Säuglings- und Kleinkindesalter

Obwohl die Oberkieferosteomyelitis nicht in den Rahmen der otogenen Komplikationen gehört, soll sie hier erwähnt werden, weil ihre Verlaufsänderungen unter unzulänglicher antibiotischer Therapie besonders typisch sind.

Die akute Oberkieferosteomyelitis stellt ein eigenes Krankheitsbild dar, das nicht in den Rahmen der Nebenhöhlenentzündungen gehört. Von der Krankheit werden besonders junge Kinder in den ersten drei Monaten ihres Lebens befallen.

Pathologische Anatomie: in dieser Zeit hat die Pneumatisation

des Sinus maxillaris noch nicht stattgefunden. Im noch spongiösen Oberkieferknochen siedeln sich metastatisch pathogene Keime ab und geben Anlaß zur uni- und multilokulären Osteomyelitis.

Klinik: die Erkrankung beginnt ganz akut. Septische Temperaturen werden gemessen; der Ernährungs- und Kräftezustand der kleinen Patienten verschlechtert sich bedenklich. Eine eigentliche Dyspepsie hingegen tritt meistens nicht auf.

Ätiologie: ätiologisch kommen Pyodermien, die kurz vor oder zu Beginn der Krankheit bestanden, als Ursprungsherd der Erreger in Betracht. Hämatogen gelangen sie in die Maxilla; Läsionen der Mundhöhle und anschließende Infektion, Mastitis der Mutter, Puerperalfieber, Nabelinfekt des Kindes oder Infektübergriff von einem benachbarten Organ sind pathogenetisch ebenso von Bedeutung. Bei den Erregern handelt es sich in der überwiegenden Mehrzahl um pathogene Staphylokokken. Ganz selten verursachen anaerobe Streptokokken oder Pneumokokken diese Infektion.

Therapie: die Behandlung wird kombiniert chirurgisch-chemotherapeutisch durchgeführt. Der ursächliche Herd und die Absiedlung im Oberkiefer werden entfernt und drainiert. Erst dann vermögen gezielt wirkende Antibiotica einen Effekt zu erzielen.

Prognose: seit Einführung der Antibiotica haben sich die Lebensaussichten der Kinder wesentlich gebessert. Statt dessen werden vermehrt chronisch-rezidivierende Verläufe beobachtet, deren Erreger meist therapieresistente Staphylokokken sind.

14. Pathomorphose der Oberkieferosteomyelitis unter antibiotischem Einfluß

Die akute Lebensgefahr, die die Oberkieferosteomyelitis in der vorantibiotischen Zeit bedeutete, ist heute gebannt. Nach Bonnet (62) liegt heute die Letalitätsquote bei 15%, während Broca 1914 50% Todesfälle angibt.

Die Gefahr, die den Säuglingen im Zeitalter der Antibiotica droht, liegt in der Unexaktheit der angewandten chemotherapeutischen Mittel. Die Erkrankung kann dadurch in einen schleichenden Verlauf abgleiten, der sich klinisch folgendermaßen abspielt (87-100):

Das Kind, bei dem die Diagnose "Oberkieferosteomyelitis" gestellt wurde, erhält eine Antibioticainjektion. Die Schwellung im Gesicht bildet sich zurück, die Temperaturen sinken ab, dem Kind geht es scheinbar besser. Nach 10-12 Tagen aber stellt sich erneut eine Protrusio bulbi ein. Die Temperaturen steigen: erneute Antibioticainjektion. Nach einigen Tagen treten Schwellungen an anderen Stellen des kindlichen Körpers auf, z.B. im distalen Bereich der Unterschenkel und der Unterarme, also an Stellen, an denen infolge des Umbaues und Wachstums zu dieser Zeit Hyperaemie und relative Blutstasis vorliegen (49). Oft stellt sich auch eine Pyodemie als metastatische Hautabsaat ein. Wenn in diesem Stadium die Einweisung in die Klinik erfolgt, so werden dort meist aus vitaler Indikation Breitspektrumantibiotica ohne Testung gegeben. Die Operation, die zur völligen Ausheilung notwendig ist, bedeutet oft zu dieser Zeit einen allzu großen Stress für den Säugling und muß aufgeschoben werden. Bluttransfusionen, ausreichende Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr heben neben entsprechender medikamentöser Therapie allmählich die allgemeine Abwehrlage des Kindes. Die Herde können eröffnet und drainiert werden. Gezielte Chemotherapie ist jetzt auch möglich. Ganz langsam erholt sich das Kind. Nach langem Klinikaufenthalt wird es schließlich entlassen. Oft hinterlassen die operativen Eingriffe erhebliche Mängel, die sich erst im Laufe der Entwicklung des Kindes manifestieren und die große Anforderungen an den Kieferorthopäden und kosmetischen Chirurgen stellen.

15. Krankheitsfälle otogener Komplikationen aus der Mainzer Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik

In die Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik kamen folgende Patienten zur Einlieferung:

a) Detlev K. 12 Jahre, Nr.1886/60

Anamnese: Seit früher Kindheit rezidivierende Otitiden. Auch jetzt besteht seit einigen Wochen eine linksseitige Ohreiterung. Die Temperaturen liegen bei 39,5⁰ C. Der Zustand des Jungen verschlechtert sich immer mehr, so daß vom Facharzt die Einweisung in die Klinik veranlaßt wird.

Befund: 12-jähriger, blasser Junge in stark reduziertem Allgemeinzustand.

Rechtes Ohr: das Trommelfell ist grau, reizlos und geschlossen.

Linkes Ohr: im oberen, vorderen Quadranten des Trommelfells liegt eine Perforation mit durchtretenden Polypen. Fötides Sekret füllt den Gehörgang. Ein Cholesteatom ist von außen nicht sichtbar.

Audio gram m: links kann Flüstersprache gar nicht verstanden werden, Umgangssprache nur aus einem Meter Entfernung. Die Werte für das rechte Ohr sind normal.

Die Röntgenaufnahme nach Schüller läßt den Verdacht auf ein Cholesteatom und linksseitige Sinuskomplikation aufkommen.

Diagnose: CHRONISCHE MITTELOHREITERUNG, VERDACHT AUF ANTRALES CHOLESTEATOM UND AUF SINUSTHROMBOSE.

Verlauf: Radikaloperation des linken Ohres. Der Knochen zum Antrum hin erweist sich als weitgehend gehemmt pneumatisiert, morsch und z.T. eingeschmolzen. Periantral liegt ein etwa kirschgroßes Cholesteatom mit einem weit nach medial reichenden Zapfen. Eine Bogengangsfistel hat sich nicht ausgebildet.

Beim weiteren Aufmeißeln findet sich jedoch eine Fistel, die einem perisinuösen Abszeß entstammt und aus der sich rahmiger Eiter entleert. Der freigelegte Sinus hat eine verdickte, weißlich-mißfarbene Wand und erweist sich bei der Punktion als nicht blutführend.

Die Sinuswand wird geschlitzt, und es wird ein massiver Thrombus freigelegt, der in der Hauptsache aus weißlichen Massen besteht. Nach vorne zu gelingt es, den Thrombus aus den Sinus petrosi zu entfernen; nach hinten zu wird er abgesaugt. Er reicht mindestens bis zum Torcular, wahrscheinlich darüber hinaus zur anderen Seite. Schließlich strömt von hinten her Blut nach, aber so schwach, daß wahrscheinlich ein von wandständigen Thromben eingeengtes Gefäßlumen vorliegt. Auch mit dem Löffel lassen sich die verbliebenen Thrombusteile nicht restlos entfernen. Wegen der Gefahr des allzu großen Blutverlustes wird ein weiteres Vorgehen eingestellt.

Die Operation wird unter dem Schutz von Achromycin durchgeführt. Die bakteriologische Prüfung weist reichlich hämoly-

sierende Streptokokken nach. Ein Sensibilitätstest wird nicht ausgeführt.

Der Junge bekommt weiter Achromycin und erholt sich gut. Sechs Tage nach der Operation aber steigt die Temperatur auf $39,4^{\circ}\text{C}$ an, die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist mit 80/116 stark erhöht. Im Lumbalpunktat finden sich 2224/3 Leukocyten und 4864/3 Erythrocyten. Pandy und Nonne-Apelt sind deutlich positiv. Ein Meningismus hat sich eingestellt.

Achromycin wird sofort eingestellt. Der Junge erhält statt dessen Leukomycin i.v. und Penicillin. Eine Wundrevision erfolgt, bei der eine Lücke der Sinuswand festgestellt wird. Diese Lücke öffnet sich in einen encephalitischen Herd, der sich bis in 2,5 cm Tiefe mit der dicken Sonde sondieren läßt. Die Größe des encephalitischen Herdes kann nicht genau angegeben werden, wahrscheinlich hat er den Umfang eines kleinen Apfels. Als Herd der Meningitis wird eine Encephalitis angenommen, die in den letzten Tagen zunahm und die Sinuswand durchbrach.

Bei der erneuten Bakterientestung können keine Keime mehr nachgewiesen werden. So erhält das Kind Penicillin, Leukomycin und Deltacortril bzw. Solu-Decortin. Um dem Hirnödem vorzubeugen, wird die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt und zusätzlich werden ausschwemmende und gefäßabdichtende Mittel verabreicht. Die Temperaturen schwanken trotz all dieser Maßnahmen in den ersten Tagen zwischen 39 und 40°C . Die übrigen infektsbedingten Reaktionen klingen jedoch rasch ab. Die Antibioticamengen werden gesenkt. Die Temperaturen liegen jetzt bei 37°C , und der Junge fühlt sich wohl. Einmal treten appendizitische Beschwerden auf, die mit Sigmamycin behoben werden. Das Wohlbefinden dauert an. Um übersichtliche Verhältnisse zur Operationshöhle zu schaffen, wird der äußere Gehörgang erweitert. Bei der Entlassung in erfreulichem Zustand versteht der Junge Umgangssprache aus drei Meter Entfernung.

Epikrise:

Nach der Radikaloperation schien sich das Krankheitsbild zunächst zu bessern. Nach sechs Tagen aber traten Zeichen einer akuten Meningitis auf. Daher wurde eine Wundrevision vorgenommen, bei der als Ursache der Meningitis eine umschriebene Encephalitis festgestellt wurde. Nach Wechsel des Antibioticums stellte sich allmählich die Besserung ein, die diesmal auch anhielt und eine Entlassung in gutem Zustand ermöglichte.

Epikritische Betrachtung zur Therapie: Nach der Radikaloperation wurde keine Sensibilitätsprüfung durchgeführt. Dadurch war von vorneherein eine gezielte Chemotherapie unmöglich. Unter Achromycin schien sich die Heilung anzubahnen, in Wirklichkeit aber schwelte ein encephalitischer Herd weiter. Als er akute Zeichen machte und operativ eröffnet wurde, konnten in dem entnommenen Eiter keine Erreger nachgewiesen werden. Achromycin übte also einen bakteriostatischen Effekt auf die Keime aus, wodurch ihre Zahl so reduziert wurde, daß sie zwar noch die Infektion unterhalten konnten, bei der bakteriologischen Testung aber nicht mehr nachweisbar waren. Die Umstellung der Therapie auf Leukomycin und Penicillin brachte schließlich die Heilung. Sie war aber nicht das Ergebnis einer gezielten Therapie, sondern Zufallsergebnis.

b) Evelin W., 13 Jahre, Nr.2122/60

Anamnese:

Das Mädchen kann keine anamnestischen Angaben machen. Es steht seit einigen Tagen in Hals-Nasen-Ohrenärztlicher Behandlung wegen chronischer Otitis media. In dieser Zeit sind im rechten Ohr Polypen, im linken Granulationen entfernt worden. Wegen der über 39°C liegenden Temperaturen erhält das Kind drei Tage Aquacillin, nach Abtragen der Polypen dazu Leukomycin-Ohrentropfen. Nach Absetzen des Aquacillins steigen die Temperaturen erneut über 39°C an, Meningismus und Somnolenz treten hinzu, und es erfolgt die Klinikeinweisung.

Befund: 13-jährige Patientin in schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und äußere Schleimhäute sind ausreichend durchblutet. Cyanose oder Dyspnoe bestehen nicht.

Rechtes Ohr: im Gehörgang befindet sich fötides Sekret, das Trommelfell zeigt eine ranständige Perforation, aus der übelriechender Eiter quillt.

Linkes Ohr: vorn liegt ein Kuppelraumdefekt, der Gehörgang ist mit Blut ausgefüllt, das aber nicht nachläuft.

Die Röntgenaufnahme nach Schüller zeigt links eine gute, klein- bis mittelzellige Pneumatisierung; rechts dagegen besteht eine fast vollständige Pneumatisationshemmung. Nystagmus ist nicht vorhanden. Es besteht aber eine deutliche Nackensteifigkeit. Das Lumbalpunktat ergibt 33 280/3 Zellen.

Diagnose: CHRONISCHE CHOLESTEATOMETERUNG, ENCEPHALOMENINGITIS UND VERDACHT AUF SCHLÄFENLAPPEN-ABSZESS!

Verlauf: Radikaloperation des rechten Ohres. Der Knochen unter dem retroaurikulären Schnitt erweist sich als hochgradig gehemmt pneumatisiert, zum Sinus-Durawinkel und zur retrolabyrinthären Gegend hin, finden sich ein großes Cholesteatom und unter Druck stehender Eiter. Sinus und Dura sind unauffällig. Die bakteriologische Untersuchung des Liquors kann keinen Bakteriennachweis erbringen. Die antibiotische Therapie besteht in Gaben von Penicillin und Leukomycin; dennoch liegen am Tag nach der Operation die abendlichen Temperaturen über 40°C. Die Leukozyten im Blut sind stark vermehrt. Die Liquoruntersuchung weist noch immer auf den meningealen Infekt hin. Der neurologische Befund bringt keine verwertbaren Ergebnisse. Daher wird ein Elektroencephalogramm ausgeführt. Der EEG-Befund lautet: "Unregelmäßiger Grundrhythmus um 5-7/sec und durchschnittlich 90 uv occipital. In der uni-

polaren Ableitung werden vom rechten Ohr aus andauernd 1-3/sec Deltawellen um 115 uv eingelagert. Über beiden Hemisphären treten episodenhaft langsame Delta- und Zwischenwellen auf. Schwere Herdveränderungen in der rechten temporalen Region, in der Längs- und Querseite mit 0-amplitudigen 1-2/sec Deltawellen. Eindeutige Betonung der Herdveränderungen in der rechten temporobasalen Region. Fortleitung in die linke basale Gegend.

Mäßige Allgemeinveränderungen. Schwere Herdveränderungen in der rechten temporobasalen Region. Ein Hirnabszeß ist in diesem Gebiet wahrscheinlich."

Auf Grund dieses Befundes und der klinischen Erscheinungen erfolgt die operative Ohrrevision. Der Sinus erscheint bläulich und unauffällig. Eine Punktion ergibt flüssiges Blut. Die Schläfenlappendura sieht unauffällig aus, und die Punktion in drei Richtungen ergibt weder Eiter noch Hirnzylinder. Es fließt auch kein Eiter aus den Stichkanälen nach.

Die antibiotische Therapie wird fortgesetzt. Dennoch bleiben die meningealen Infektzeichen zunächst konstant; bis zum siebten Tag haben sie sich aber deutlich zurückgebildet. Dann aber erbricht das Mädchen plötzlich, die Temperaturen steigen, und eine Diarrhoe stellt sich ein. Wiederum wird eine neurologische Untersuchung durchgeführt: ein starker Opisthotonus hat sich ausgebildet, das Kernig'sche Zeichen ist positiv. Linker Nasenflügel und Mundwinkel sind vermindert innerviert, links stellt sich auch ein anhaltender Fußklonus ein. Alle diese Ergebnisse weisen auf einen Herdbefund in der rechten Hemisphäre hin. Vor allem ist an einen Abszeß in der rechten mittleren Schädelgrube zu denken. Daher wird eine erneute Ohrrevision durchgeführt. Nach Freilegung der Dura wird der Schläfenlappen nach vorn zu punktiert. Dabei wird eine Abszeßhöhle aufgedeckt, aus der rahmiger Eiter quillt. Beim Aufspreizen der Dura fließt stoßweise noch mehr Eiter nach, insgesamt etwa 15 ml. Der Abszeß hat also ungefähr die Größe eines Hühnereies.

Bei der bakteriologischen Untersuchung des Eiters können

Proteusbakterien nachgewiesen werden, die gegen Leukomycin und Supronal empfindlich sind. Danach wird die Behandlung mit Leukomycin, Reverin und Solu-Supronal eingeleitet. Zusätzlich erfolgt eine Regulierung des Kreislaufs und des Elektrolythaushaltes.

Leukomycin wird injiziert und über einen Zeitraum von drei Wochen in fast gleichbleibender Dosis zugeführt. Das Allgemeinbefinden bessert sich gut, so daß die Entlassung erfolgen kann.

Größere Intelligenzdefekte haben sich nicht ausgebildet. Die Ohrradikalhöhle ist sauber und trocken. Das Hörvermögen beträgt bei der Entlassung rechts einen Meter für Umgangssprache und 10 cm für Flüstersprache.

Epikrise: Bei dem Mädchen lag eine chronisch-epitympanale Mittelohrentzündung vor, zu der hohes Fieber hinzutrat. Der Facharzt gab Aquacillin. Da sich die Symptome der otogenen Komplikation aber weiter verschlimmerten, stellte er die Einweisung ins Krankenhaus aus. Dort fand die Radikaloperation des betroffenen Ohres statt. Trotz der meningealen Reizerscheinungen und der starken Zellvermehrung im Liquor war ein Keimnachweis bei der bakteriologischen Untersuchung nicht zu erbringen. Die Therapie mit Penicillin und Leukomycin konnte daher auch nicht verhindern, daß die Temperaturen am postoperativen Tage wieder bei 40°C lagen und die Zellvermehrung im Liquor nicht zurückging. Das ausgeführte Encephalogramm deutete auf einen Herdbefund hin. Die Ohrrevision konnte aber keinen derartigen Prozeß aufdecken. Danach wurde die antibiotische Therapie fortgesetzt, die meningealen Zeichen blieben weiterhin bestehen. Eine erneute Ohrrevision brachte schließlich den Befund: einen hühnereigroßen Hirnabszeß. Aus dem Eiter dieses Abszesses wurden die Erreger gezüchtet und nach ihrer Sensibilität getestet. Das Mädchen erhielt so lange das erprobte Mittel, bis es entlassen werden konnte.

Epikritische Betrachtung zur Therapie: Vom Facharzt wurde die chronisch-epitympanale Mittelohreiterung, bei der das hinzugetretene Fieber auf die otogene Komplikation

deutete, rein konservativ chemotherapeutisch und dazu ohne bakteriologische Testung, behandelt. Das Antibiotikum reduzierte auch in diesem Fall die Keimzahl so stark, daß in der Klinik kein Keim nachgewiesen werden konnte. Infolgedessen war eine exakte Chemotherapie von vornherein ausgeschlossen. Leukomycin und Penicillin wurden injiziert, das Krankheitsbild besserte sich aber nicht, sondern wies immer mehr auf den sich entwickelnden Hirnabszeß hin. Als dieser dann endlich gefunden war, zeigten sich die Proteuskeime gegen Leukomycin und Supronal empfindlich, nicht aber gegen Penicillin. Die Kombination Penicillin-Leukomycin erbrachte wohl keinen Erfolg, da sich zwischen den beiden Komponenten kein Synergismus entwickelte, die wirksame Leukomycinmenge aber alleine nicht ausreichend hoch war, um eine Heilung zu erzielen. Erst Leukomycin, Reverin und Solu-Supronal erbrachten nach ausreichend langer Gabe den gewünschten Erfolg.

c) Marion Sch., 7 Jahre, Nr.1100/55

Anamnese: Vier Wochen vor Klinikeinweisung gab das Kind beidseitige Ohrenschmerzen an. Zwei Zähne wurden extrahiert, und die Beschwerden verschwanden vorübergehend. Ganz plötzlich aber, nach mehr als drei Wochen, traten sie wieder auf und verschlimmerten sich zunehmend. Erbrechen und Nackensteifigkeit kamen hinzu. Der Facharzt führte die Paracentese durch. Es entleerte sich jedoch kein Sekret. Die Temperaturen stiegen über 39°C . Trotz Achromycin-gaben verschlechterte sich der Zustand des Kindes immer mehr, so daß die Einweisung in die Klinik erfolgte.

Befund: 7-jähriges Mädchen in schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand. Die Lymphdrüsen in beiden Kieferwinkeln sind stark angeschwollen. An Herz und Lungen sind keine pathologischen Befunde zu erheben. Es besteht ausgeprägte Nackensteifigkeit und Hyperaesthesie der Haut. Kernig'sches und Brudzinsky'sches Zeichen sind positiv. Achillessehnen-, Patellarsehnen- und Bauchdeckenreflex sind seitengleich schwach auslösbar.

Rechtes Ohr: die hintere, obere Gehörgangswand hat sich gesenkt. Das Trommelfell ist gerötet und vorgewölbt. Der Warzenfortsatz erweist sich als stark druckempfindlich.

Linkes Ohr: pathologische Veränderungen liegen nicht vor.

Spontannystagmus kann auch unter der Frenzelbrille nicht diagnostiziert werden.

Diagnose: OTOGENE MENINGITIS MIT VERDACHT AUF SINUS-THROMBOSE UND EPIDURALABSZESS.

Verlauf: Antrotomie und Sinusrevision werden sogleich durchgeführt. Über dem Sinus liegen schwärzliche, geronnene Blutmassen. Der Knochen in der Umgebung des Antrum mastoideum ist morsch und mit sulzigen Granulationen bedeckt. Aus dem Bereich der Zygomaticuszellen in Durnähe entleert sich flüssiges, bräunliches Blut, das mit Eiterschlieren durchsetzt ist. Es handelt sich um einen sanguinolenten Epiduralabszeß.

Die Dura der mittleren Schädelgrube ist schmierig belegt und verdickt. Über dem Sinus finden sich festverbackene Blutkoagula, die bis in die Bulbusgegend reichen. Nach unten zu ist die Sinuswand normal. Die Sinuspunktion nach unten ergibt kein flüssiges Blut; nach hinten zu sprudelt jedoch sofort flüssiges Blut nach.

Die bakteriologische Testung weist Pneumokokken nach, die gegen Penicillin, Leukomycin, Tetracycline und Aureomycin stark empfindlich sind. Die chemotherapeutische Behandlung besteht in hohen Dosen von Achromycin.

Das Kind zeigt sich am ersten postoperativen Tag zwar ansprechbar, jedoch deutlich benommen. Nackensteifigkeit liegt nicht vor. Kernig'sches und Brudzinsky'sches Zeichen bleiben positiv. Die Temperaturen fallen kurze Zeit zur Norm ab, steigen aber bald wieder bis $38,5^{\circ}\text{C}$ an. Der Puls bleibt normal. Die Liquoruntersuchung erbringt 8000/3 Zellen, Pandy und Nonne-Apel't sind deutlich positiv.

Am Abend des ersten postoperativen Tages sistiert die

spontane Atmung. Sie wird künstlich weitergeführt.

Die Revision des Operationsfeldes deckt keinen unerkannten Herd auf. Unter der Dura quillt weiche, eitrige Gehirnmasse hervor.

Der Zustand des Kindes verschlechtert sich immer mehr. Bewußtsein und Spontanatmung kehren nicht zurück. Neben Achromycin werden Penicillin, Leukomycin und Supracillin verabreicht, dazu Strophantin und ein rektaler Tropfeinlauf. Trotz all dieser Maßnahmen kommt das Mädchen nach wenigen Stunden ad finem.

Die Autopsie deckt einen frischen Thrombus auf, der sich vom rechten Sinus sigmoideus bis zum Sinus rectus erstreckt. Außerdem bestehen eine Meningitis purulenta und eine Encephalitis.

Epikrise: Das Kind wurde in sehr schlechtem Allgemeinzustand in die Klinik eingewiesen. Dort erfolgte der notwendige chirurgische Eingriff sofort, anschließend die gezielte antibiotische Therapie. Der Zustand verschlechterte sich jedoch immer mehr. Die Revision des Operationsfeldes deckte keinen unerkannten Herd auf. Sie zeigte aber, daß sich schon eine Encephalitis ausgebildet hatte. In der Agonalphase wurden dem Mädchen nochmals Antibiotica in großem Ausmaß verabreicht, und zwar Penicillin, Leukomycin und Supracillin. Trotz all dieser Maßnahmen war der tödliche Ausgang nicht aufzuhalten.

Epikritische Betrachtung zur Therapie: Die Keimtestung nach der Antrotomie erbrachte Pneumokokken, die gegen die Mehrzahl der gebräuchlichen Antibiotica stark sensibel waren. Es wurde daraufhin Achromycin verabreicht, das aber keinen Erfolg zeitigte. Als der Zustand sich immer mehr verschlechterte, wurde Achromycin abgesetzt und am folgenden Tag stattdessen Penicillin, Leukomycin und Supracillin gegeben.

Es erhebt sich nun die Frage, ob sich zwischen den verschiedenen Antibiotica in vivo ein Antagonismus entwickeln konnte.

Kuschinsky (38) rät, bei Pneumokokkenmeningitis die Kombination Penicillin-Tetracyclin zu vermeiden. Das

Mädchen erhielt aber an einem Tag Achromycin und 24 Stunden später Penicillin. Es ist daher sehr wohl möglich, daß nicht alles Achromycin ausgeschieden war, als Penicillin hinzugefügt wurde. Infolgedessen konnte sich zwischen den beiden Antibiotica ein Antagonismus entwickeln. Ob dieser Antagonismus allerdings im Vergleich zu den starken Bakterientoxinen, die offensichtlich für den schlechten Krankheitsverlauf verantwortlich waren, von Bedeutung war, bleibt fragwürdig.

d) Klaus H., 11 Jahre, Nr.642/55

Anamnese: Vor zwei Jahren erkrankte der Junge an einer Otitis media. Jetzt besteht seit drei Wochen wieder eine akute, rechtsseitige Mittelohrentzündung mit starker Absonderung. Das Fieber lag bei $39,8^{\circ}\text{C}$. Der Facharzt verschrieb dem Kind Aureomycin-Schokoladenpulver. Wenige Tage später war es fieberfrei. Die Absonderung wurde auch geringer, sie sistiert aber nicht vollständig. Auch das Allgemeinbefinden blieb beeinträchtigt. Zwei Tage vor Klinikeinweisung stieg das Fieber plötzlich wieder auf 40°C an, die Otorrhoe wurde stärker, der Junge klagte über starke Kopfschmerzen und erbrach.

Befund: 11-jähriger, blasser Junge, An den inneren Organen ist kein pathologischer Befund zu erheben. Es besteht auch kein Meningismus.

Rechts Ohr: das Trommelfell ist hochrot und zentral perforiert. Aus der Öffnung quillt grünlischer Eiter, der auch den rechten äußeren Gehörgang füllt.

Linkes Ohr: pathologische Veränderungen liegen nicht vor.

Unter der Leuchtblille zeigt sich kein spontaner oder latenter Nystagmus.

Die Röntgenkontrolle nach Schüller weist im Bereich des rechten Mastoids eine deutliche Pneumatisationshemmung auf im Gegensatz zum Warzenfortsatz der linken Seite.

Diagnose: MASTOIDITIS RECHTS MIT VERDACHT AUF SINUSTHROMBOSE, EPIDURALEM UND PERISINUÖSEM ABSZESS.

Verlauf: Bei der Antrotomie findet sich im Antrum selbst kein Eiter. Der Warzenfortsatz enthält wenig ausgebildete Zellen, die mit Granulationsballen oder verdickter Schleimhaut angefüllt sind. Aus dem Dura-Sinus-Winkel quillt grünlicher Eiter. Er entstammt einer kirschgroßen Höhle, die mit deren, blau-roten Granulationsmassen und rahmigem Eiter angefüllt ist. Es handelt sich dabei um einen perisinuösen und epiduralen Abszeß, der von einer durchgebrochenen Sinusthrombose seinen Ausgang nimmt. Die Sinuswand ist aufgebrochen und stark verdickt. Die Dura ist in diesem Bereich weißlich, verdickt und zeigt blau-rote Granulationen. Der Thrombus hat eine Länge von 2 cm.

Die bakteriologische Prüfung ergibt haemolisierende Streptokokken, die gegen Aureomycin und Tetracyclin stark empfindlich sind.

Chemotherapeutisch wird der Junge mit hohen Dosen Achromycin und Sulfonamiden behandelt.

Der postoperative Verlauf zeigt unter dieser Therapie keine krankhaften Rückfälle. Die Temperaturen sinken rasch auf subfebrile Werte ab, das Allgemeinbefinden bessert sich schnell. Die Wundränder müssen mehrmals mit AgNO_3 geätzt werden. Nach 5 Wochen aber ist die Wunde reizlos und gut epithelialisiert, die Trommelfelle normal und das Gehör auf keiner Seite mehr eingeschränkt.

Epikrise: Der Junge wurde mit einer akuten, otogenen Komplikation in die Klinik eingewiesen. Dort erfolgte der notwendige chirurgische Eingriff und die exakte Chemotherapie nach vorangegangener Keim- und Sensibilitätsprüfung. Der postoperative Verlauf war ohne Zwischenfälle. Der Allgemeinzustand besserte sich schnell, die Wunde epithelialisierte gut, und bei der Entlassung war das Gehör ganz normal.

Epikritische Betrachtung zur Therapie: In der Praxis wurde dem Kind bei akuter, hochfieberhafter Mittelohrentzündung eine einzige Original-Packung Aureomycin-Schokoladenpulver ohne bakteriologische Untersuchung gegeben. Der Zustand besserte sich daraufhin etwas, die Otorrhoe

hörte aber nicht vollständig auf. Diese Tatsache zeugte davon, daß die Entzündung weiterschwelte. Von einer oral verabreichten Original-Packung Aureomycin-Schokoladenpulver konnte nicht erwartet werden, daß Blutkonzentrationen erreicht würden, die die Entzündung wirksam bekämpft hätten. Es kam daher nach einem Stadium der Latenz zu einem erneuten Aufflammen der Infektion. In dieser Phase erfolgte die Einweisung ins Krankenhaus, wo durch exakte chirurgische und chemotherapeutische Behandlung die Heilung erzielt wurde.

C. BIBLIOGRAPHIE

1. Kikuth, Walter
Der moderne Hospitalismus aus mikrobiologischer und hygienischer Sicht.
Dtsch. Med. Wschr. 85. Jahrg. Okt. 60, S. 1920
2. Knothe und Witt
Über Antibiotica-Kombinationen.
Dtsch. Med. Wschr. 83. Jahrg. Mai 58, Nr. 19
3. Jawetz und Gunnison
Untersuchungen über den antibiotischen Synergismus und Antagonismus:
ein Plan für die kombinierte antibiotische Wirkung.
Antibiotics and Chemotherapy, Vol. II, Nr. 5 Mai 52, S. 243-248
4. Jawetz, Gunnison, Bruff und Coleman
Untersuchungen über den Antibiotica-Synergismus und -Antagonismus in
vitro. Synergismus bei 7 Antibiotica gegen verschiedene Bakterien.
J. of Bacteriology Vol. 64, Nr. 1, Juli 52
5. Jawetz und Gunnison
Experimentelle Grundlagen für die kombinierte Antibioticatherapie.
Sonderdruck aus: The J. of the American Med. Ass. 18.10.52, Vol. 150,
S. 693-695
6. Jawetz, Janet, Gunnison und Coleman
Beobachtungen über den Mechanismus des Antibiotica-Synergismus und
-Antagonismus.
The J. of General Microbiol. 10 : 191-195 (1954)
7. Silcoux, Louis
Otitic complications with antibiotic resistant bacteria.
Laryngoscope März 1955
8. J. Zange
Vorteile und Gefahren der Chemo- und Antibioticatherapie allgemein
und im HNO-Gebiet.
HNO-Wegweiser, Bd. 5 1955/56, Heft 2
9. Berger
Über die Häufigkeitszunahme penicillinresistenter pathogener Kokken.
Wiener Med. Wschr. 99, 1949

10. Wallmark und Finland
Phage types and antibiotics susceptibility of pathogenic staphylococci.
J. A. M. A. March 11, 1961
11. H. J. Elliott und W. H. Hall
The synergistic action of 12 antibiotics against thirty strains of staphylococcus aureus.
Antibiotics Annual 56/57, Verlag Med. Encyclop. Suc. New York
12. Robbins, W. C.
Über die Summierung der Wirkungen von Penicillin und Streptomycin in vitro und bei der Behandlung von subakuter bakterieller Endocarditis.
J. Clin. Invest. 28, 1949, I. S. 806
13. Anna Nichols
Bakterizide Wirkung von Streptomycin-Penicillin-Mischungen in vitro.
Prov. Soz. Biol. a. Med. 1948, S. 477-478
14. Kirby and Ahern
Untersuchungen über den Antibiotica-Antagonismus.
The J. of Clin. Invest. Vol. XXXI, Nr. 6, 1952
15. Price, Randall, Welch und Chandler
Untersuchungen über die kombinierte Wirkung von Antibiotica und Sulfonamiden.
Americ. J. Public Health, 39, 1949, S. 340-344
16. J. D. Reid, M. M. Jones und E. C. Bryce
Vergleichende Untersuchungen der Wirksamkeit von 5 Antibiotica allein und in bestimmten Kombinationen gegen E. coli, Aerobacter aerogenes, B. pyocyaneum und Proteus SP.
Antibiotics and Chemotherapy, Vol. 2, Nr. 7, Juli 52, S. 351-356
17. Gunnison, Coleman, Jawetz
Interference of aureomycin and terramycin with the action of penicillin in vitro.
Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 75, 549, 1950
18. Jawetz, Gunnison, Speck, Coleman
Studies on the antibiotic synergism and antagonism. The interference of chloramphenicol with the action of penicillin.
Arch. intern. Med. 87, 349, 1951

19. English und Mitarbeiter
Biologic studies on PA 775, a combination of tetracycline and oleandomycin with synergistic activity.
Antibiotics and Chemotherapy, 1956, 6, S.511
20. Brodhage
Bakteriologische in vitro-Versuche mit einer Kombination von Tetracyclin und Oleandomycin (Sigmamycin).
Praxis, 46. Jahrg. Nr.26, S.579-581, Juni 57
21. Gerner
Experimentelle und klinische Erfahrungen mit der Kombination von Tetracyclin und Oleandomycin.
Sonderdruck aus: Arzneimittel-Forschung 9, 484-9 (1959)
22. Lola Saldana Tate
Antibiotic Combination. In vivo and in vitro evaluation of oleandomycin, erythromycin and tetracycline on cultures of Staphylococcus aureus.
Chemotherapia I: 215 (1960)
23. H. J. Oskam und A. Koelman
Recherches sur l'antagonisme d'une part et le renforcement d'activité d'autre part de quelques antibiotiques combinés par paires.
Ann. de l'Institut Pasteur (1959), 96, S.372-375
24. Finland und Jones
Antibiotic combinations. Tetracycline, erythromycin, oleandomycin, and spiramycin and the combinations of the tetracycline with each of the other three agents; comparisons of activity in vitro and antibacterial action of blood after oral administration.
New Engl. J. Med. 1957, 257, S.481 und 536
25. Garrod
Die kombinierte Chemotherapie bei bakteriellen Infektionen.
Brit. Med. J. 1: 953-57, 1953
26. Wallick et alii
Discovery and antimicrobial properties of Cathomycin, a new antibiotic produced by Streptomyces spheroides n. sp.
In: Antibiotics Annual 1955/56: proceedings of the third annual symposium of antibiotics. Med. Encyclop. 1956, pp. 909-917

27. Füresz, Zangaglia und Scotti
The effect of fixed combination of antibiotics on Staphylococci in vitro.
Antibiotics and Chemotherapy, Washington, 8 (11) Nov. 58, S.571-575
28. Pecori, Gimino, Mazzacca, Altucci, Riccardi
Comparative incidence of resistance to 10 antibiotics of 100 strains of coagulase-positive Staphylococci, isolated in a hospital milieu and 100 strains from non-hospital milieus.
Boll. Soc. ital. biol. sper. 33 (8-9) Aug. - Sept. 57
29. Mark Lepper und Mitarbeiter
The effect of the routine use of Novobiocin and Spiramycin in combination on the antibiotic sensitiveness of hospital Staphylococci.
Antib. Ann. 1956/57, S.640
30. Hirsch und Finland
Antibiotic combinations. Antibacterial action of serum after ingestion of Novobiocin or tetracycline or both.
New Engl. J. Med. Vol. 262, Febr. 60, Nr. 5
31. Lepper und Dowling
Treatment of pneumococcic meningitis with penicillin compared with penicillin + aureomycin; studies including observations on an apparent antagonism between penicillin and aureomycin!
A. M. A. Arch. Int. Med. 88 : 489-494, Okt. 51
32. Dowling
Mixtures of Antibiotics.
J. A. M. A. May 4, 57
33. Garrod
The Erythromycin group of antibiotics.
Brit. Med. J. 1957, 2, 57, Nr. 5036
34. Strom
The question of antagonism between penicillin and chlortetracycline, illustrated by therapeutical experiments in scarlatina.
Antib. Med. 1 : 6-12, Jan. 55
35. Klein
Die mikrobiologische Grundlage der kombinierten Chemotherapie bakterieller Infektionen.
Die Therapiewoche, Sonderdruck, Heft 3/4, Nov. 53

36. Lacey
The rationale and management of combined therapy.
Brit. Med. Bull. Vol.16, Nr.1, Jan 60
37. Zink
Neue Erkenntnisse und Gesichtspunkte in der antibiotischen Therapie.
Therapiewoche, 5/5, 4, 113, 1953
38. Kuschinsky
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1958
39. Walter und Heilmeyer
Antibiotica-Fibel.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1954
40. Fischer
Die Häufigkeit penicillinresistenter Staphylokokken.
Dtsch. Med. Wschr. 84, 1959, S.257-258
41. Daikos, Athanasiadou und Triantaphylli
Die antibakterielle Wirkung des Tetracyclins, Oleandomycins und deren Kombinationen.
Dtsch. Med. Wschr. 85, Mai 60, S.969
42. Martin, Chabbert, Sureau und L. Martin
Des traitements des endocarditis à streptocoques.
La Presse Médicale, 4 Avril 1959, S.667-670
43. Kolmer und Rule
Die synergistische oder additive Wirkung chemotherapeutischer Verbindungen.
Am. J. Med. Science, 215 (1948), S.136-148
44. Stern und Elek
Combined antibiotic therapy for the suppression of resistant variants in urinary infections.
Brit. Med. J. Nov.26, 1955, S.1304-1306
45. Streitfeld
The replica strip gradient plate technique. Antibiotics paired in various concentration ratios; a bacteriostatic and bactericidal essay.
Antibiotics Annual, 1956/57, S.906-907

46. Biesalski
Die akute und chronische Mittelohrentzündung im Säuglings- und Kindesalter.
Beihefte zum Archiv für Kinderheilkunde, 34. Heft, Stuttgart 1957
47. Biesalski
Die Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten im Kindesalter.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1960
48. Jauerneck
Grenzen und Gefahren der antibiotischen Behandlung in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.
Berliner Medizin-Festschrift "50 Jahre Rudolf Virchow-Krankenhaus, Berlin", S. 54
49. Gregson
Acute Osteomyelitis of the maxilla in infants.
J. of Laryngology and Otology, 72/1958, S. 313
50. Wolf
Einführung in die innere Medizin.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1957
51. Morrow und Burlington
Complications of Mastoiditis in the Antibiotic Era.
Annals of Otology, Rhinology and Laryngology 67/1958
52. Bastrup-Madsen und Norby
Pneumococcal meningitis; mastoidectomy adjunctive to antibiotic treatment.
Acta med. Scand. 151: 135-149, 1955
53. MacLay
Otogenic Meningitis.
J. of Laryngology a. Otology, 68/1954, S. 140-146
54. J. Hara
Otitic Meningitis in the Antibiotic Era.
Annals of Otology, Rhinology and Laryngology 68/1959
55. Courville
Modifications of the pathology of otitic intracranial lesions by antibiotic preparations.
The Laryngoscope, Febr. 1955, S. 31-45.

56. Poulsen
Penicillin treatment of tonsillogenic and otogenic thrombophlebitis and sepsis.
Ref. Excerpta med. Section XI, Vol. IV, Nr. 6, S. 195 (1951)
57. L. Bablik
Die otogene Sinusthrombose unter antibiotischer Therapie.
Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie, 90. Jahrg., 1956
58. K. Fischer
Otogene Sinusthrombose und Antibiotica.
HNO, Band 5, Heft 7
59. Flock
Moderne Chemotherapie und otogener Hirnabszeß.
HNO-Wegweiser, Band 5, Heft 9
60. Bittrich
Der otogene Hirnabszeß in der Vor-Penicillin-Ära und heute.
HNO-Wegweiser, Band 7, S. 94, 1958/59
61. Nielsen
Intracranial complications of otitis media as modified by sulfa drugs and antibiotics.
The Laryngoscope, Febr. 55, S. 47-52
62. Bonnet
L'ostéomyelitis du maxillaire supérieur chez le nourrisson.
Archive d'ophtalmologie, Tome 15, N^o 4, 1954
63. Miriam Rutherford
Further experience with antimicrobial agents in acute otitis media.
The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly, Band 35, 1956
64. Kirstein
Zur Chemotherapie der eitrigen Meningitis.
HNO-Wegweiser für die fachärztl. Praxis, Bd. 2, 1950-51
65. Biesalski
Schwere otogene Komplikationen und Allgemeininfektionen im Säuglingsalter.
Archiv OHK usw. Heilk. u. Zeitschrift HNO-Heilk., Band 169, 1956

66. Salvadori
Meningitis purulenta otogena.
Otol.ecc.ital. 16, 367-372, 1948
67. Smocic, Vjekoslav
Über die zusätzliche Anwendung des Penicillins in der Behandlung der
otogenen eitrigen Meningitis.
Maschr.Ohrenheilk. 81, S.366-372, 1947
68. Csillag
Über otogene Meningitiden mit speziellem Krankheitsbild.
Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie und Otologie 37/1958
69. Lüscher
Intracranielle Verwicklungen der Mittelohrentzündung.
Lehrbuch der Ohrenheilkunde, Wien 1952
70. Tamari und Henner
Otogenic intracranial complications in the antibiotic era.
Ann.of Otology 61, 1952, S.1219
71. Tamari und Szanto
Morphologic changes in the mastoid bone under antibiotic therapy.
Ann. of Otology and Laryngology, 64/1955
72. G. Fischer
Die Bedeutung der aktiven Immunisierung bei der antibiotischen Be-
handlung der akuten Mittelohrentzündung.
Monatsschrift für Ohrenheilkunde 90, 1956
73. Miriam Rutherford
Evaluation of antibiotic therapy of acute otitis media.
The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly, Bd.32, 1953
74. P. Beickert
Nebenerscheinungen und Zufälle bei der Antibioticabehandlung.
HNO-Band 5, Heft 2
75. Bloch et Zha
Modifications cliniques et bactériologiques des otites par des traite-
ments antibiotiques préalables.
Annales d'Otolaryngologie, 68, 1951

76. Lanzendörfer
Über die kombinierte antibiotische Therapie.
HNO-Wegweiser, Band 5, Heft 2, 1955/56
77. Richter
Erfahrungen mit Breitband-Antibioticis.
HNO-Wegweiser, Band 5, Heft 2, 1955/56
78. Goldstein
Bacterial resistance to antibiotics in chronic otitis media.
Archives of Otolaryngology, 65, 1957
79. Hussarek
Über die Zunahme penicillin- und streptomycinresistenter Eiterungen
im Ohr.
Monatsschrift für Ohrenheilkunde 87, 1953
80. Mittermaier
Zur Behandlung der Hals-Nasen-Ihren-Krankheiten unter dem Einfluß
der Antibiotica.
Deutsches Medizin. Journal, 7. Jahrg., 1956
81. Kroath
Antibiotica in der Ohrenheilkunde.
Monatsschrift für Ohrenheilkunde 87, 1953, S.70
82. Rieder
Die Superinfektion bei gezielter antibakterieller Behandlung.
Monatsschrift für Ohrenheilkunde 87, 1953.
83. Vetter
Praktisch-klinische Folgerungen aus Beobachtungen bei 65 Mucosusmastoi-
ditis-Fällen.
HNO-Wegweiser, Band 5, Heft 4, 1955/56
84. Hager
Beitrag zur konservativen Behandlung der Mastoiditis.
Monatsschrift für Ohrenheilkunde, Jahrg. 90, 1956
85. Bauer
Die antibiotische Behandlung der okkulten Mastoiditis im Säuglings-
alter.
Deutsches Medizinisches Journal, 1952

86. Moritsch
Manifeste Mastoiditis und Penicillin.
Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinol., Jahrg. 93, 1959,
Heft 2
87. Macbeth
Osteomyelitis of the Maxilla.
The J. of Laryngology and Otology, Bd. 66, 1952
88. Macbeth
Osteomyelitis of the Maxilla.
Proceedings of the Royal Society of Medicine, 44, 1951
89. Englert und Pasqual
Akute Osteomyelitis der Maxilla.
Oral Surgery, Band 11, Juli 1958, Nr. 7
90. Eckel
Über Behandlung und Heilungsaussichten der Oberkieferosteomyelitis
des Säuglings.
Medizinische Klinik, 46. Jahrg., 1951
91. Moritsch und Forche
Zur primären Oberkieferosteomyelitis der Säuglinge.
Monatsschrift für Ohrenheilkunde, 93/1959
92. McCash und Rowe
Acute Osteomyelitis of the Maxilla in infancy.
J. of Bone und Joint Surgery, 35-B. 1953
93. Vollert
Heilung der Oberkieferosteomyelitis kleiner Kinder durch Penicillin.
HNO-Wegweiser für die fachärztliche Praxis, Bd. 2, 1950/51
94. Vogt
Moderne Chemotherapie und Oberkieferosteomyelitis im Säuglings-
und Kindesalter.
HNO-Wegweiser, Band 5, Heft 9, 1955/56
95. Walter Eckel
Spätschäden nach Oberkieferosteomyelitis im Säuglingsalter.
Zeitschr. f. Laryngologie, Rhinologie, Otologie, Bd. 37, 1958

96. Stuart und Pitt-Steel
A case of Osteomyelitis of the maxilla in a suckling.
J. of Otology and Laryngology, 68/1954
97. Muler
Ostéomyélite du maxillaire supérieur chez un nouveau-né. Complications orbitaires.
Annales d'Oto-Laryngologie, 68/1951
98. Taillens
L'ostéomyélite supérieure du nourrisson.
Practica Oto-Rhino-Laryngologica, Vol.20, 1958
99. Achar
Acute Osteomyelitis of the Superior Maxilla in an infant.
Archives of Otolaryngology, 66/1957
100. Kägebein
Siebbeinentzündung und Oberkieferosteomyelitis bei Kindern.
Deutsches Medizinisches Journal, 7. Jahrg. 1956
101. Hegemann, Beck und Wagner
Hospitalismus in der Sicht des Chirurgen.
DWM 86, 593 (1961)
102. Marget
Antibiotica und Staphylokokkenhospitalismus.
Referat auf der Tagung der sächs.-thüringischen med. wissenschaftlichen Gesellschaft für Kinderheilkunde am 29.4.61 in Halle/Saale
103. Rountree
Causation, prevention and control of staphylococcal disease in hospital; panel discussion.
Antibiotics Annual 1958/59, S.1073-91
104. Leobell
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.
Lehmanns Verlag, München 1956
105. Kaiser
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1960

LEBENS LAUF

Ich wurde am 7.9.1937 als Tochter des Konditormeister Wilhelm Schreier und seiner Ehefrau Johanna, geb. Josephs, in Sürth/Köln geboren. Die Grundschule besuchte ich in Großkönigsdorf/Köln von 1945 - 1948.

Ostern 1948 kam ich auf die Höhere Schule der Ursulinen zu Köln und blieb dort bis Weihnachten 1952. Danach besuchte ich die Staatliche Auguste Victoria-Schule zu Trier, wo ich am 17.2.1957 das Zeugnis der Reife des naturwissenschaftlichen Gymnasiums erhielt.

Vom Sommersemester 1957 an studierte ich in Mainz Medizin und bestand das ärztliche Staatsexamen am 10.12.1962.

Ich bedanke mich bei allen meinen Lehrern, besonders bei Herrn Professor Biesalski, der diese Arbeit angeregt und gefördert hat.

